

**DER EINFLUSS EINER INFEKTIÖSEN ENDOKARDITIS AUF DIE  
AUSSCHÜTTUNG VON VASOAKTIVEN SUBSTANZEN UND  
ENTZÜNDUNGSMEDIATOREN IM RAHMEN EINER HERZOPERATION  
MIT HERZ – LUNGEN – MASCHINE**

Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae (Dr. med.)

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Raphael Taşar**

**geboren am 29.06.1990 in Köln, Deutschland**

## **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. Torsten Doenst; Universitätsklinikum Jena; Herz- und Thoraxchirurgie)**
- 2. Prof. Dr. Mathias Pletz (Universitätsklinikum Jena; Infektionsmedizin)**
- 3. Prof. Dr. Andreas Hagendorff (Universitätsklinikum Leipzig; Innere Medizin, Kardiologie & Angiologie)**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 04.02.2020**

## Inhaltsverzeichnis

1. Abkürzungsverzeichnis .....	4
3. Einleitung .....	7
3.1. Ätiologie .....	12
3.2. Pathogenese .....	14
3.3. Epidemiologie der IE .....	15
3.4.1. Echokardiographie der Herzklappen .....	20
3.4.2. Mikrobiologische Diagnostik .....	20
3.4.3. Labormedizinische Untersuchung von Blutproben .....	21
3.4.4. Klinische Präsentation .....	22
3.5. Therapie der IE .....	23
3.5.1. Chirurgische Therapie .....	24
4. Methodik .....	27
5. Ergebnisse .....	31
5.1. C – reaktives Protein .....	34
5.2. Interleukin – 6 .....	35
5.3. Procalcitonin .....	36
5.4. Tumornekrosefaktor alpha .....	37
5.5. Endothelin – 1 .....	38
5.6. Pro – Adrenomedullin .....	39
5.7. Pro – Atriales natriuretisches Peptid .....	40
5.8. Pro – Arginin – Vasopressin .....	41
5.9. Interleukin – 1 $\beta$ .....	42
5.10. Interleukin – 10 .....	43
5.11. Interleukin – 18 .....	44
6. Diskussion .....	45
7. Schlussfolgerung .....	53
8. Literatur – und Quellenverzeichnis .....	54

## 1. Abkürzungsverzeichnis

---

Infektiöse Endokarditis	<b>IE</b>
Herz – Lungen – Maschine	<b>HLM</b>
C – reaktives Protein	<b>CRP</b>
Interleukin	<b>IL</b>
Procalcitonin	<b>PCT</b>
Pro – Adrenomedullin	<b>pADM</b>
Pro – Arginine Vasopressin	<b>pAVP</b>
Pro – Atriales natriuretisches Peptid	<b>pANP</b>
Nosocomial infective endocarditis	<b>NIE</b>
Community-acquired infective endocarditis	<b>CIE</b>
Klappenprothesenendokarditis	<b>PVE</b>
Nicht-bakterielle thrombotische Vegetation	<b>NBTV</b>
Polymerase Kettenreaktion	<b>PCR</b>
Blutsenkungsgeschwindigkeit	<b>BSG</b>
Minimale Hemmkonzentration	<b>MHK</b>
Intravenös	<b>I.v.</b>
Next Generation Sequencing	<b>NGS</b>
Fläche unter der Kurve	<b>AUC</b>
Case report form	<b>CRF</b>
Interquartiles Intervall	<b>IQR</b>
Standardabweichung	<b>SD</b>
Pulmonalarteriendruck	<b>PAP</b>
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion	<b>LVEF</b>
Acetylsalicylsäure	<b>ASS</b>
Konfidenzintervall	<b>CI</b>
Receiver-Operating-Characteristic-Kurve	<b>ROC Kurve</b>
Cell free DNA	<b>cfDNA</b>

---

## 2. Zusammenfassung

Hintergrund: Die infektiöse Endokarditis (IE) ist eine gravierende, entzündliche Erkrankung des Herzens, die v.a. die Herzklappen betrifft. Die Sterblichkeit liegt unbehandelt bei 100% und auch bei optimaler operativer Therapie ist sie mit bis zu 50% sehr hoch. Die Ursache hierfür ist nicht eindeutig geklärt. Es wird eine Rolle für vasoaktive Peptide und Zytokine, die u.a. im Rahmen einer Operation mit Herz-Lungen-Maschine (HLM) freigesetzt werden, diskutiert. Es fehlt jedoch eine angemessene Quantifizierung bei Endokarditis.

Hypothese: Das Vorliegen einer IE führt bei einer Herzklappenoperation mit HLM zu einer höheren Ausschüttung von vasoaktiven Peptiden und Zytokinen als ohne das Vorliegen einer Endokarditis.

Methodik: Wir verglichen die Zytokin-Profile vor, während und nach einer Herzklappenoperation bei Patienten, die wegen akuter infektiöser Endokarditis behandelt wurden (n=20), mit denen, die keine Endokarditis aufwiesen (n=20). Die Operationen fanden zwischen *April 2016* und *Januar 2017* in unserer Klinik statt.

Als primärer Endpunkt wurde ein Panel der folgenden Entzündungsmediatoren und vasoaktiven Peptide ausgewählt: IL – 1,6,10 und 18, TNF $\alpha$ , PCT, ET–1, pADM, pAVP, pANP, sowie CDB–28 und 76. Die Profile wurden sowohl prä-, intra-, als auch postoperativ erhoben. Es wurden zusätzlich der SOFA Score zur Darstellung der Organdysfunktion und der Charlson- Morbiditäts - Index, sowie der EuroSCORE II zur Einschätzung des perioperativen Risikos für die Patienten erhoben.

Ergebnisse: Bei Patienten mit einer IE waren der Charlson - Morbiditäts - Index ( $5.75 \pm 3.46$  SD vs.  $3.65 \pm 1.98$  SD,  $p = 0.039$ ) und der EuroSCORE II ( $18.6 \pm 17.4$  SD vs.  $1.8 \pm 1.3$  SD,  $p < 0.001$ ) signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe ohne IE. Der präoperative SOFA Score war ebenfalls bei IE Patienten signifikant höher ( $6.9 \pm 2.6$  vs.  $3.8 \pm 1.1$ ,  $p < 0.001$ ). In der Endokarditis Gruppe starben mit 35% auch deutlich mehr Patienten als in der Vergleichsgruppe (5%).

Bei Patienten ohne IE kam es durch den Anschluss der HLM zu einem Anstieg von IL – 1 $\beta$ , IL – 6, IL – 10 und TNF $\alpha$ . Werte, welche zu Beginn unterhalb der Nachweisgrenze lagen, stiegen zum Zeitpunkt 60 Minuten nach Anschluss an die HLM auf die Höchstwerte von 9pg/mL für IL – 1 $\beta$ , 386pg/mL für IL – 6, 191pg/mL für IL – 10 und 14pg/mL für TNF $\alpha$  an und fielen im postoperativen Verlauf wieder ab. Bei Operationen wegen IE war dieser Verlauf deutlich ausgeprägter. Vor allem TNF $\alpha$  und IL – 6 waren bis zu 10-fach höher und es traten auch Zytokine auf, die ohne IE nicht oder kaum zu messen waren (CRP, PCT, IL – 1 $\beta$ , IL – 6, TNF $\alpha$  und proADM,).

Patienten mit IE hatten postoperativ eine signifikant längere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, als Patienten ohne IE ( $10.6 \pm 9$  SD vs.  $4.7 \pm 2.9$  SD,  $p = 0.001$ ). Die Todesursache bei den verstorbenen Patienten mit IE ( $n = 7$ ) und ohne IE ( $n = 1$ ) war in allen Fällen ein therapierefraktäres Multiorganversagen.

Schlussfolgerung: Das Vorliegen einer IE führt bei einer Herzoperation mit Herz-Lungen-Maschine zu einer deutlichen Veränderung des Zytokinprofils. Die Ausschüttung von Zytokinen und vasoaktiven Peptiden ist wesentlich höher als ohne IE. Die Annahme, dass diese Botenstoffe mit dem Auftreten von Multiorganversagen und der erhöhten Sterblichkeit ursächlich in Zusammenhang stehen erscheint daher plausibel. Eine Studie zur Wirksamkeit der Elimination dieser perioperativ erhöhten Zytokine und Peptide erscheint daher notwendig.

### 3. Einleitung

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis beläuft sich auf 3 - 10 / 100.000 / Jahr und steht im 2:1 Verhältnis zwischen Männern und Frauen.<sup>[1-3]</sup> Sie ist eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität von circa 20-40% gekennzeichnet ist. Bei operierten Patienten zeigt sich postoperativ eine Letalität von bis zu 8 - 50%, abhängig vom Schweregrad der IE.<sup>[2]</sup> Gefürchtet werden die fulminanten Verläufe vor allem in der akuten postoperativen Phase, da es hier zum Multiorganversagen kommen kann.<sup>[4]</sup>

Es wird vermutet, dass die Ursache hierfür multifaktoriell ist. Ein möglicher Auslöser ist die Freisetzung von pro – inflammatorischen und vasoaktiven Entzündungsmediatoren, auch bezeichnet als „Zytokin – Sturm“.

Das C – reaktive Protein (CRP) wurde erstmals von Tillet und Francis im Jahre 1930 entdeckt.<sup>[5, 6]</sup> CRP wirkt als direkter inflammatorischer Mediator als Antwort auf verschiedene pathophysiologische Auslöser. In der Klinik, fehlt es dem CRP an Spezifität, da es unabhängig der Ätiologie auf inflammatorische, ischämische, autoimmune, oder kanzeröse Prozesse reagiert.<sup>[5, 6]</sup> Trotz allem wird es zur Verlaufskontrolle und Überwachung von Infektionen genutzt und dient gemeinsam mit anderen Biomarkern der Diagnostik von verschiedenen Erkrankungen.<sup>[6]</sup>

In Patienten, welche kardiochirurgisch unter Einsatz der HLM behandelt wurden, zeigen sich postoperativ erhöhte Werte des CRP. In einer Studie von Boeken et al. konnte gezeigt werden, dass es auch ohne andere Zeichen einer Infektion oder ischämischer Ereignisse zu einem postoperativen Anstieg des CRP kommen kann. Die Ursache hierfür kann der Einsatz der HLM sein.<sup>[6]</sup>

Das Endothelin – 1 (ET – 1) wurde erstmals von Furchgott et al. im Jahre 1955 beschrieben.<sup>[7]</sup> Es gilt als einer der potentesten Vasokonstriktoren und dient der vaskulären Homöostase. Es wird durch das Endothel in vaskulären Zellen produziert.<sup>[8]</sup>

Im Rahmen einer IE, bei welcher pathogene Keime eine Entzündungsreaktion auslösen, hilft das ET – 1 bei der Stimulierung einer inflammatorischen Antwort in den Gefäßwänden. In einer Studie von Yeager et al. konnte gezeigt werden, dass ET – 1 die Fähigkeit besitzt Zytokine wie das Interleukin – 1, Interleukin – 6 und das TNF $\alpha$  zu stimulieren.<sup>[9]</sup> Kowalczyk et al. konnten nachweisen, dass das Et – 1 bei einer Bakteriämie stark ansteigt und bei einer Sepsis besonders hohe Werte ausprägt.<sup>[10]</sup>

Piechota-Polanczyk et al. wiesen in ihrer Studie nach, dass es nach Infusion von ET – 1 zu Organdysfunktion in Leber, Lunge, Herz und Niere kommen kann.<sup>[11]</sup>

Durch einen kardiochirurgischen Eingriff mit HLM steigt der ET – 1 Wert der Patienten postoperativ bis 24 Stunden an und sinkt dann langsam wieder ab. Besonders hohe Werte konnten bei Patienten mit einer pulmonalen Hypertension nachgewiesen werden, wie sie bei einer IE mit Aortenklappenstenose auftritt.<sup>[12]</sup> Es zeigten sich Korrelationen mit der Höhe des ausgeschütteten ET – 1 und der Schwere der Sepsis.<sup>[12]</sup>

Procalcitonin (PCT) ist ein Vorläuferpeptid des Hormons Calcitonin, welcher für die Calciumhomöostase verantwortlich ist. Es wurde erstmals von Leonard J. Deftos und Bernard A. Roos im Jahre 1970 identifiziert.

Der PCT Wert wird zur Diagnostik von Infektionskrankheiten genutzt. Die Rolle des PCT in inflammatorischen Zuständen wie einer Sepsis wurde erstmals von Assicot et al. beschrieben, welcher einen Anstieg des PCT drei bis vier Stunden nach einer Injektion von Endotoxinen nachwies.<sup>[13]</sup> In einer Studie von Meisner et al. konnte gezeigt werden, dass das PCT eine bessere Vorhersage über Prognose und Verlauf bei einer Multiorganversagen als das CRP hat. Das PCT steigt vor allem bei bakteriellen Infektionen an, die häufig bei der IE auftreten. Virale Erreger bilden keinen starken Stimulus zum Anstieg des PCT.<sup>[14]</sup>

Des Weiteren gibt es andere, nicht – infektiöse Ursachen, welche einen Anstieg des PCT verursachen. So führen der kardiogene Schock, eine Pankreatitis oder Karzinome ebenfalls zu einem Anstieg des PCT Wertes.<sup>[15]</sup>

Sponholz et al. konnten nachweisen, dass bei Patienten, welche kardiochirurgisch mittels HLM behandelt wurden, sich ein Anstieg des PCT bis 24 Stunden postoperativ zeigt. Bis eine Woche postoperativ stellen sich wieder normale Werte ein. Bei Patienten mit einem komplizierten Verlauf durch eine Infektion oder eine Sepsis, zeigten sich höhere postoperative Werte.<sup>[16]</sup>

Der Tumornekrosefaktor Alpha (TNF $\alpha$ ) wurde erstmals 1975 von Lloyd J. Old nachgewiesen (Carswell). Es ist ein Zytokin, welches in Akut - Phase – Reaktionen und während systemischer Inflammation ansteigt. Die primäre Aufgabe des TNF $\alpha$  ist die Regulation von Immunzellen. Es ist ein endogenes Pyrogen, welches die Funktion hat, die Induktion von Fieber zu stimulieren, apoptotischen Zelltod einzuleiten, Tumorgenese zu verhindern und virale Replikation zu unterbinden.<sup>[17]</sup> Außerdem kann es durch Stimulation durch Interleukin – 6 und Interleukin – 1 als Antwort auf eine Sepsis produziert werden.<sup>[18]</sup>

Durch Ausschüttung des TNF $\alpha$  wird die Interaktion zwischen Leukozyten und dem Endothelium stimuliert, was zur Ausschüttung weiterer Zytokine führt.<sup>[19]</sup>



Durch vor allem Gram - positive Erreger, wie sie häufig bei einer IE zu finden sind, kommt es zu einem Anstieg des TNF $\alpha$ .<sup>[20]</sup> Allerdings konnte nicht gezeigt werden, dass dieser Marker für eine schlechtere Prognose spricht.<sup>[21]</sup>

Durch den Einsatz der HLM kann es bei kardiochirurgischen Patienten zu einer systemischen Entzündungsreaktion kommen. In einer Studie von Fromes et al. konnte gezeigt werden, dass postoperativ der TNF $\alpha$  Wert ansteigt. Dies könnte ursächlich für ein postoperatives Organversagen sein.<sup>[22]</sup>

Interleukin – 1 (IL – 1) wurde erstmals 1948 von Menkin et al. beschrieben.<sup>[23]</sup> Es gehört zu der Familie der Zytokine und spielt eine entscheidende Rolle in der Regulation des Immunsystems und bei der Antwort auf infektiöse und traumatische Erkrankungen.<sup>[21]</sup>

IL – 1 wird vor allem durch bakterielle Infektionen stimuliert. So konnten Watkin et al. bereits nachweisen, dass die Werte des IL – 1 bei Patienten mit einer IE im Vergleich mit einer Kontrollgruppe höher in der Gruppe mit IE waren.<sup>[21]</sup> Zusätzlich zur Stimulation von Immunzellen hat IL – 1 eine Fieber – induzierende Wirkung auf den Hypothalamus und ist somit mitverantwortlich für die steigende Körpertemperatur im Rahmen einer Infektion oder der Sepsis.<sup>[24]</sup>

Wie bereits beschrieben hat der Einsatz der HLM eine aktivierende Wirkung auf die Ausschüttung von inflammatorischen Mediatoren. Studien zeigen allerdings kontroverse Ergebnisse zum IL – 1.

In einigen Studien zeigen sich erhöhte Werte nach Einsatz der HLM<sup>[25-27]</sup> und andere zeigen keine signifikanten Unterschiede.<sup>[22]</sup>

Die Auswirkungen auf das Ausschüttungsprofil des IL – 1 nach kardiopulmonalem Bypass sind bis heute nicht eindeutig geklärt.

Das Interleukin – 6 (IL – 6) wurde in den späten 1960er Jahren zum ersten Mal beschrieben.<sup>[28]</sup> Als Interleukin fungiert es zum einen als pro – inflammatorisches Zytokin, aber auch als anti – inflammatorisches Myokin.<sup>[29]</sup> Das IL – 6 ist ein häufig erhöhter Marker nach großen Operationen. Fromes et al. stellten in ihrer Studie einen Vergleich zwischen einer Kontrollgruppe, welche mit HLM behandelt wurde und einer zweiten Gruppe, die ohne den Eingriff der HLM behandelt wurde, dar. Das IL – 6 war in der Gruppe, welche mittels Bypasses operiert wurde höher als in der Kontrollgruppe.<sup>[22]</sup> Eine Dysregulation des IL – 6 führt damit zu einer abgeschwächten Immunantwort auf einen pathogenen Insult und einer verminderten postoperativen Immunkompetenz.<sup>[21]</sup>

Das Interleukin – 10 (IL – 10) wurde 1991 erstmals beschrieben.<sup>[30]</sup> Es ist ein Zytokin, zeigt allerdings nur anti – inflammatorische Wirkungen.<sup>[31, 32]</sup>

Im Rahmen einer IE kommt es zu einer Aktivierung des Immunsystems. Die Antwort darauf kann je nach Ätiologie eine Reaktion verursachen, durch welche sich der Körper selbst schadet. Das IL – 10 verhindert diese überschießende Immunreaktion und schützt den Körper vor der eigenen Immunaktivität.<sup>[33, 34]</sup>

Der kardiopulmonale Bypass mittels HLM verursacht eine Stimulation zur Ausschüttung von immunkompetenten Zellen.<sup>[35]</sup> Die sezernierten Zytokine verursachen eine Entzündungsreaktion, welche folglich ebenfalls das IL – 10 stimuliert.<sup>[36]</sup>

Interleukin – 18 (IL – 18) gehört ebenfalls zu der IL – 1 Familie und ist ein pro – inflammatorisches Zytokin. Es wird im Rahmen einer Infektion mit einem pathogenen Keim oder durch Traumata im Körper durch Makrophagen sezerniert.<sup>[37]</sup>

Im Rahmen einer IE kann dadurch die zellulär – vermittelte Immunantwort gegen mikrobielle Produkte und Lipopolysaccharide stimuliert werden.<sup>[38]</sup> Durch den Einsatz der HLM kommt es postoperativ zu einem Anstieg von IL – 18.<sup>[39]</sup>

In einer Studie von Sablotzki et al. konnte gezeigt werden, dass das IL – 18 nicht nur die Entzündungsantwort nach kardiopulmonalem Bypass fördert, sondern zusätzlich das Auftreten von postoperativem Multiorganversagen signifikant beeinflussen kann.<sup>[40]</sup>

Das pro – Adrenomedullin (proADM) wurde erstmals 1993 aus einem Phäochromozytom isoliert.<sup>[41]</sup> Es ist ein Peptidhormon und fungiert im Körper als potenter Vasodilatator.<sup>[42]</sup>

ProADM kann mittels Vasodilatation einen positiven Einfluss auf Krankheiten wie Hypertension, chronischer obstruktiver Lungenkrankheit, oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen haben. Im Falle einer Infektionskrankheit wie der IE kann es zu einer Sepsis mit Hypotension kommen. In einer Studie von Sanchez et al. konnte nachgewiesen werden, dass in septischen Patienten das proADM direkt eine Vasodilatation und damit eine Hypertension auslösen kann.<sup>[43]</sup> Dies führt zu exazerbierten Verläufen und einer schlechteren Prognose für die Patienten.<sup>[44, 45]</sup> Bei Patienten welche mittels HLM kardiochirurgisch versorgt werden, konnten postoperativ erhöhte Werte des proADM nachgewiesen werden.<sup>[46]</sup> Miyao et al. konnten nachweisen, dass hier proADM in vaskulären Endothelzellen, sowie auch in der glatten Muskulatur synthetisiert wird um autokrin den Gefäßtonus zu regulieren.<sup>[47]</sup> Der Grund für die Freisetzung könnte eine Stimulation durch inflammatorische Zytokine sein, welche konkordant nach einem kardiopulmonalen Bypass ausgeschüttet werden.

Das pro – Atriale natriuretische – Peptid (proANP) wurde 1981 von de Bold et al. erstmals als Substanz, welche den Salz- und Urin Output erhöht beschrieben.<sup>[48]</sup>

Die Rolle des proANP im Rahmen von infektiösen Erkrankungen wie der IE ist nicht gänzlich geklärt. Kahveci et al. konnten allerdings nachweisen, dass in Patienten mit IE, welche noch im Krankenhaus verstorben sind, die Werte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe höher waren.<sup>[49]</sup>

Es gibt keine Studie über die Ausschüttung von proANP bei Patienten, welche sich eines kardiopulmonalen Bypasses unterziehen. Allerdings konnten Sezai et al. zeigen, dass es zu einer additiven Volumenreduktion bei kontinuierlicher Infusion von proANP während des kardiopulmonalen Bypasses kommen kann. Dies reduziert den peripheren Widerstand und verbessert die Hämodynamik der Patienten.<sup>[50]</sup>

Das pro – Arginin – Vasopressin (proAVP, oder Copeptin) ist ein Peptid welches in den neuzellulären Strukturen des Hypothalamus synthetisiert und ausgeschüttet wird.

Es wird aufgrund von Variationen im Blutdruck oder im osmotischen Druck produziert und reguliert die kardiovaskuläre Homöostase.<sup>[51]</sup>

Das proAVP ist in Patienten mit einer Sepsis, wie sie im fulminanten Verlauf einer IE auftreten kann, erhöht.<sup>[52, 53]</sup> Assaad et al. konnten darstellen, dass das proAVP bei Überlebenden einer Sepsis niedriger ist, als bei den Verstorbenen Patienten. Damit konnte er beweisen, dass das proAVP konkordant mit dem Schweregrad einer Sepsis einhergeht.<sup>[53]</sup>

Colson et al. zeigten, dass hohe präoperative Werte des proAVP zu einer Vasoplegie nach einer Operation mit HLM führen und postoperativ durch Depletion der Reserven niedrige proAVP Werte entstehen.<sup>[54]</sup> Der Einsatz der HLM kann damit den Vorrat an proAVP durch kontinuierliche Stimulation aufbrauchen. Jochberger et al. zeigten, dass bei niedrigen postoperativen Werten des proAVP eine höhere Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines vasodilatatorischen Schocks entsteht.<sup>[55]</sup>

### 3.1. Ätiologie

Eine IE kann abhängig und unabhängig von einem operativen Klappenersatz am Herzen auftreten. <sup>[61]</sup> Bei einem Klappenersatz handelt es sich entweder um biologische Klappen (Xenografts, Allografts) oder mechanische Klappen. Beim mechanischen und biologischen Klappenersatz ist das Risiko einer Frühinfektion (< 9 Wochen) höher, als bei Allograft – Empfängern. <sup>[60, 62]</sup> Die Kunstklappenendokarditis (PVE) ist eine seltene Erkrankung, welche jedoch in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz zeigte. Zwischen 10 bis 20 % aller Endokarditiden basieren auf dem Vorhandensein einer Kunstklappe. Die Inzidenz pro Jahr beträgt 0,1% - 2,3 % pro Patient. Auch wird die PVE nochmals unterteilt in eine frühe Kunstklappenendokarditis (< 1 Jahr) und in eine späte Kunstklappenendokarditis (> 1 Jahr). Die Prognose der frühen PVE ist schlechter, als die der späteren (Letalität 66% zu 33%). Postoperativ ist das Risiko eine PVE zu entwickeln in den ersten 5 Wochen am höchsten, wobei bis zu 12 Monaten postoperativ ein progredient höheres Risiko für eine PVE bestehen bleibt. <sup>[66]</sup> Ein Ersatz der nativen Herzklappe durch eine mechanische Herzklappe geht mit einem größeren Risiko ein eine PVE zu entwickeln als ein Ersatz durch eine biologische Herzklappe. <sup>[61, 63-65]</sup>

Es gibt eine Vielzahl von mikrobiellen Erregern, die eine Endokarditis auslösen können. Die meisten Fälle werden durch grampositive Erreger verursacht. In circa 80-90 % der Endokarditiden ist die Krankheit auf Staphylokokken, Streptokokken und Enterokokken zurückzuführen. <sup>[67]</sup>

Die Häufigkeit der mikrobiellen Erreger wird eingeteilt in nosokomial erworbene- und nicht – nosokomial erworbene Keime. So ist bei nosokomial erworbenen Erregern (NIE) der Staphylokokkus aureus mit einer Inzidenz von 60-80% der Fälle der häufigste. Bei nicht-nosokomial erworbenen pathogenen Keimen (CIE) steht ebenso der Staphylokokkus aureus mit einer Inzidenz von 30-50% im Vordergrund, gefolgt von alpha-hämolysierenden Streptokokken mit einer Inzidenz von 10-35%. <sup>[51, 68]</sup>

Die mikrobiellen Erreger der PVE unterscheiden sich von denen der NVE. Während mikrobielle Erreger wie Staphylokokken der HACEK Gruppe (*Haemophilus*, *Actinobacillus*, *Cardiobacterium*, *Eikenella*, and *Kingella*) und Fungi häufiger vorkommen, ist die Inzidenz der Streptokokken bei den PVE geringer, als die bei der NVE. [70]

Der Staphylokokkus epidermidis ist der bedeutendste Erreger der frühen PVE mit einer Häufigkeit von 33%, während Staphylokokkus aureus für 17% der frühen PVE verantwortlich ist. In 80% der Fälle beobachtet man eine Methicillin – Resistenz, woraus sich folgern lässt, dass die Bakterien der frühen PVE zumeist nosokomialer Herkunft sind, da bei der späten PVE eine Methicillin – Resistenz nur bei 20-30% zu beobachten ist. [60, 61]

Streptokokken und Enterokokken sind Bakterien, die eher in der späten Phase der PVE, also ein Jahr postoperativ, vorzufinden sind.

Andere nennenswerte, pathogene Keime der frühen PVE sind Gram – negative Bacilli, Diphteroide, sowie Candida und andere Fungi. [60]

Patienten, die intravenös Drogen konsumieren, haben in 57% der Fälle Staphylokokkus aureus als auslösenden Erreger. Zudem spielen Streptokokken und Enterokokken auch eine wichtige Rolle als mikrobielle Erreger, da sie in fast 20% der Fälle als Ursache gelten. [3, 60, 62]

### 3.2. Pathogenese

Eine mögliche Erklärung der Pathogenese einer Endokarditis besteht darin, dass sich Keime auf dem Boden einer Endothelläsion auf dem Endokard ablagern. Die endotheliale Barriere ist bei Immunkompetenten relativ resistent gegenüber einer Kolonisation von Bakterien, jedoch kommt es durch die Schädigung des Endothels zu einer erhöhten Anfälligkeit. <sup>[56, 57]</sup>

Initial kommt es ab der Schädigung des Endokards zunächst zu einem normalen Heilungsprozess, wobei Kollagene und Gewebefaktoren eine Adhäsion der Thrombozyten und des Fibrins ermöglichen. Diese fördert wiederum eine Thrombusbildung. Es entsteht eine nicht – bakterielle thrombotische Vegetation (NBTV). <sup>[57, 58]</sup> Die Entstehung der NBTV bietet eine optimale Gelegenheit für eine Kolonisation im Rahmen einer Bakteriämie, oder einer Fungämie.

Man vermutet, dass sich infolgedessen nun die Keime an der endothelialen Oberfläche ablagern, wodurch ein infektiöser Thrombus entsteht. Unter normalen Umständen ist das Immunsystem zumeist in der Lage die Bakterien zu bekämpfen, jedoch ermöglicht sowohl die NBTV als auch die hohe Pathogenität der Endokarditis – auslösenden Keime während der transienten Bakteriämie oder Fungämie, eine Ablagerung an die geschädigte Oberfläche. Durch die an der Oberfläche vorhandenen Adhäsionsfaktoren wie Thrombozyten, Fibrin, Fibronectin, Fibrinogen – binding Proteine und Clumping – Faktoren, wird die Vegetation an den Klappen gefestigt. <sup>[57-59]</sup>

Eine Untersuchung an Ratten zeigte, dass die größte Disposition der Keime sich in einer Umgebung mit geringerem Druck, sprich distal der Stelle einer Obstruktion, befindet. Demnach ist ein ausschlaggebender Faktor an der Entstehung der Endokarditis die mechanische Belastung, vorzugsweise an stark belasteten Stellen wie der ventrikulären Seite der Aortenklappe, sowie der atrialen Seite der Mitralklappe. <sup>[57, 58]</sup>

Bei hochgradigem Druck oder Turbulenzen, wie bei einer bikuspiden Aortenklappe, ist die Inzidenz einer Endokarditis höher als bei Läsionen mit geringerem Druck oder einem geringeren Grad an Turbulenzen. <sup>[57]</sup>

Des Weiteren gibt es nicht-kardiale Faktoren, die eine IE auslösen können, wie Fremdmaterial, sprich durch Katheter oder intravenöse Injektionen, die mit pathogenen Keimen infiziert sind und eine IE auslösen, sobald diese in Kontakt mit dem Endokard kommen. <sup>[59]</sup>

Der Ursprung der Keime die eine IE auslösen können sind zumeist der Oropharynx, der Gastrointestinaltrakt, oder aber auch durch den Genitourethraltrakt.

Es besteht die Möglichkeit, dass beim Kauen und sogar beim Zähneputzen eine transiente Bakteriämie verursacht werden kann. Die Inzidenz einer Bakteriämie in Bezug auf Zahnextraktion kann bis zu 85% betragen. [58, 59]

### **3.3. Epidemiologie der IE**

Die Inzidenz der infektiösen Endokarditis beläuft sich auf 3 - 10 / 100.000 / Jahr und steht im 2:1 Verhältnis zwischen Männern und Frauen, wobei die Krankheit bei älteren Patienten zwischen 70-80 Jahre im Vergleich häufiger auftritt, als bei jüngeren Patienten. [1-3]

Die IE ist weiterhin eine schwerwiegende Erkrankung, die mit einer hohen Mortalität und Morbidität von circa 20-40% gekennzeichnet ist. Unbehandelt hat die Erkrankung einen letalen Verlauf. [2]

In der Regel entsteht eine Endokarditis ausgehend von einem vorgeschädigten Endokard. Meist kommt es durch angeborene oder erworbene Klappenfehler zu Verwirbelungen des Blutstroms, wodurch Endotheldefekte entstehen. Seltener stehen die Defekte im Zusammenhang mit Schrittmacherkabeln oder Kathetern, mit entzündlichen Prozessen wie rheumatischen Karditiden oder mit degenerativen Prozessen. An jenen prädisponierten Stellen kommt es entweder direkt zu einer Infektion durch Pathogene, oder aber es bildet sich zunächst ein steriler Thrombus aus Fibrin und Thrombozyten. Während transitorischer Bakteriämien, welche von Körperregionen wie des Nasen-Rachen-Raumes, des Darms oder der Haut ausgehen, können diese Thromben bakteriell besiedelt werden und zum Fortschreiten der endokardialen Destruktion beitragen. Die Wahrscheinlichkeit einer Infektion des Endokards ist umso höher, je vorgeschädigter das Endothel ist und je höher die Bakteriämie ausfällt. Entscheidend sind außerdem die Virulenz der Erreger sowie die Abwehrsituation des Patienten.

### 3.4. Diagnostik der IE

Bis heute gibt es kein Verfahren, welches eine 100%ige Sensitivität und Spezifität aufweist, um die Diagnose zu sichern. Es wurden jedoch Konzepte entwickelt, welche die Diagnosesicherung in den letzten Jahren verbessert haben. [1, 61]

Im Jahre 1981 wurden von Reyn et al. die Beth Israel Kriterien entwickelt, ein Diagnoseverfahren, indem zwischen „definitiver IE“ und „wahrscheinlicher IE“ unterschieden wurde. [72]

Eine definitive IE war anzunehmen, wenn ein pathologischer Befund chirurgisch, oder durch eine Biopsie sichergestellt worden war. Die Diagnose einer wahrscheinlichen IE beinhaltete eine persistierende Bakteriämie mit entweder einer neu aufgetretenen

Herzklappeninsuffizienz oder einer bereits zugrundeliegenden Herzklappenerkrankung. Diese Einteilung ist heutzutage aufgrund einer Sensitivität von 44% von geringer Bedeutung.

Im Jahr 1994 durch Durack et al. an der Durack Universität in Ascot, Australien, die Duke Kriterien vorgestellt. [73] Diese Kriterien umfassen die Beth Israel Kriterien in Kombination mit den Befunden der Echokardiographie. Zudem wurde der intravenöse Drogenabusus als ein prädisponierender Faktor betrachtet, welcher in den Beth Israel Kriterien nicht eingeordnet werden konnte. [1, 61, 72]

Den Duke Kriterien zufolge wird die IE in drei Kategorien unterteilt:

- Klinisch oder pathologisch gesicherte IE
- Mögliche IE
- Nicht nachweisbare IE

Im Jahre 2000 gab es eine erneute Modifikation der Duke-Kriterien, veranlasst von Li und Kollegen. So wurde die Kategorie „mögliche IE“ definiert als mindestens 1 Hauptkriterium + 1 Nebenkriterium, oder 3 Nebenkriterien. Zudem sollten Bakteriämien, verursacht durch *Staphylokokkus aureus*, als ein Hauptkriterium betrachtet werden. [61, 65, 72]



Tab. 1 Definition der IE nach den modifizierten Duke – Kriterien <sup>[74]</sup>

Definition	Kriterien
Gesicherte IE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nachweis von Mikroorganismen durch Kultur oder Histologie in einer Vegetation, einer embolisierten Vegetation oder in einem intrakardialen Abszess</li> <li>• Pathologische Läsionen; bestätigter histologischer Nachweis einer aktiven Endokarditis bei einer Vegetation oder intrakardialer Abszess</li> <li>• 2 Hauptkriterien, 1 Hauptkriterium und 2 Nebenkriterien, oder 5 Nebenkriterien</li> </ul>
Mögliche IE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hauptkriterium und 1 Nebenkriterium, oder 3 Nebenkriterien</li> </ul>
Nicht – nachweisbare IE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sicherung alternative Diagnose mit Endokarditis-ähnlichem Kriterien</li> <li>• Verbesserung der Endokarditis-Symptomen nach einer Antibiotika-Therapie innerhalb von weniger als 4 Tagen</li> <li>• Kein pathologischer Nachweis einer IE bei chirurgischem Eingriff oder Biopsie-Probe nach einer Antibiotika-Therapie von weniger als 4 Tagen</li> <li>• Die oben genannten Kriterien für eine IE treffen nicht zu</li> </ul>

IE = Infektiöse Endokarditis

Tab. 2 Hauptkriterien der IE

---

## Hauptkriterien

---

Positive Blutkulturen für IE:

- Typische Mikroorganismen aus zwei separat entnommenen Blutkulturen: *Staphylokokkus viridans*, *S. bovis*, HACEK-Gruppe, *Staphylokokkus aureus*, *Enterokokkus*
- Persistierende positive Blutkultur für eine IE, wobei mindestens 2 positive Blutkulturen im Zeitabstand von mehr als 12 Stunden abgenommen werden müssen oder; 3 positive Blutkulturen oder die Mehrheit von mindestens 4 Blutkulturen, wobei die erste und die letzte Blutkultur innerhalb von mindestens 1 Stunde abgenommen werden müssen
- Eine positive Blutkultur für *Coxiella burnetii* oder Anti-Phase-I-Antikörper-Titer IgG von >1:800

Nachweis endokardialer Beteiligung in der Echokardiographie:

- Oszillierende intrakardiale Masse auf einer Herzklappe oder umliegenden Strukturen, im Bereich der Regurgitation, oder aber auch auf implantiertem Material
- Abszess
- Neue Dehiszenzen einer Klappenprothese
- Neue Klappeninsuffizienz

---

IE = Infektiöse Endokarditis, S = Streptokokkus; HACEK = Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; IgG = Immunglobulin G

Tab. 3 Nebenkriterien der IE

---

**Nebenkriterien**

---

- Prädisponierende Herzerkrankung, intravenöser Drogenabusus
  - Körpertemperatur > 38°C
  - schwere arterielle Embolien, septische Lungeninfarkte, mykotisches Aneurysma, intrakranielle Blutungen, konjunktivale Einblutungen, Janeway-Läsionen
  - Glomerulonephritis, Osler-Knoten, Roth-Spots, Rheumafaktoren
  - Positive Blutkulturen, jedoch keinem Hauptkriterium zutreffend oder kein serologischer Nachweis einer aktiven Infektion mit einem mit IE zu vereinbarenden Mikroorganismus
-

### **3.4.1. Echokardiographie der Herzklappen**

Die frühe Diagnose der IE ist von großer Bedeutung, sowohl für die Prognose als auch für den Krankheitsverlauf, bzw. für die Therapie. In den letzten Jahren wurde die Echokardiographie als Mittel der Wahl zur Diagnose etabliert. Mittels Echokardiographie kann man sowohl eine Klappendestruktion als auch Volumenüberbelastung, Herzinsuffizienz, und Klappenvegetationen, sowie ein erhöhtes Embolierisiko darstellen. <sup>[2, 72]</sup> Abhängig vom Patienten gibt es allerdings Unterschiede in der Sensitivität der transthorakalen Echokardiographie (TTE) und transoesophagealen Echokardiographie (TOE). So beträgt die Sensitivität der TTE zwischen 40% bis 63%, während sie bei TOE bei 90% bis 100% liegt. Ein anderer wichtiger Faktor für die Sensitivität ist die Größe der Vegetation, da kleinere Vegetationen in den meisten der Fälle nicht erkannt werden. So beträgt bei Vegetationen unter 5 mm die Sensitivität 25% in der TTE. Die Spezifität, sowohl für die TTE als auch für die TOE liegt bei 98%. Vegetationen an der Prothesenklappe sind mit der TTE schwieriger darzustellen als Vegetationen an der Nativklappe. Daher eignet sich die TOE bei einem Verdacht auf eine infektiöse Endokarditis an der Prothesenklappe besser zur Diagnosesicherung. <sup>[1, 3, 72, 73]</sup>

### **3.4.2. Mikrobiologische Diagnostik**

Der Nachweis der auslösenden Erreger ist essentiell in der Diagnostik der IE, da dadurch zum einen eine bessere Prognoseschätzung möglich ist und zum anderen eine effizientere Therapiemöglichkeit besteht. Wichtig ist hierbei, dass die Blutkulturuntersuchung unbedingt vor Einleitung der Antibiotikatherapie geschehen sollte. Grundsätzlich sollten nach sorgfältiger Desinfektion drei Abnahmen von Blutkulturen in aeroben und anaeroben Kulturflaschen innerhalb von 24 h von einer peripheren Vene abgenommen werden. Zentrale Venenkatheter sollten aufgrund einer hohen Kontaminationsgefahr vermieden werden. Zwischen der ersten Blutkultur und der letzten Blutkultur sollte ein Zeitabstand von mindestens 1 h eingehalten werden. <sup>[3, 60]</sup> Zusätzlich sollte ein Antibiotogramm mit Resistenzprüfung angefertigt werden, um für die jeweiligen Erreger eine gerichtete Therapie einleiten zu können. Ist ein Erregernachweis nach 48 h nicht möglich, sollte bei weiterhin bestehendem Verdacht auf Endokarditis eine andere, alternative Diagnostik mit dem mikrobiologischen Labor besprochen werden. <sup>[62, 72]</sup> In 2,5% - 31% der Fälle fallen die Blutkulturen negativ aus, was erhebliche Nachteile mit sich bringt, da zum einen die späte Diagnose und somit auch die verspätete Therapie, das Überleben der Patienten verschlechtert.

Negative Blutkulturen sind in den meisten Fällen auf eine vorherige Antibiotika-Therapie zurückzuführen. [62, 64]

Es gibt allerdings auch Erreger, welche nicht in Blutkulturen gezüchtet werden können, wie *Coxiella burnetti*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia* spp., *Brucella* spp. und *Bartonella*. Diese Erreger können wiederum auf speziellen Nährmedien mit verlängerter Inkubationszeit gezüchtet werden. In 2,5% der negativen Blutkulturen sind nichtinfektiöse Ursachen der Grund für eine Endokarditis. Aufgrund dessen sollten in diesen Fällen auch Rheumafaktoren, sowie Antikörper als diagnostische Mittel herangezogen werden. [62, 75]

Die Polymerase Kettenreaktion (PCR) ist eine molekularbiologische Methode in der Diagnostik der Blutkultur – negativen Erreger, welche eine höhere Sensitivität aufweist, als die konventionelle Blutkultur. [65]

### **3.4.3. Labormedizinische Untersuchung von Blutproben**

Im Labor zeigen sich erhöhte, allerdings unspezifische Entzündungsparameter, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), das C-reaktive Protein (CRP) und Leukozyten. Eine normochrome, normozytäre, oder eine mikrozytäre, hypochrome Anämie kann ebenfalls im Blutbild beobachtet werden. Ein positiver Rheumafaktor, sowie eine Hämaturie, oder Proteinurie sollten differenzialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden. In den letzten Jahren gewann das Procalcitonin an Bedeutung. [3] Es hat bislang in den Leitlinien keine Stellung einnehmen können, jedoch zeigt es eine höhere Sensitivität und Spezifität als das CRP. Die oben genannten Parameter dienen allerdings nur der Verlaufskontrolle und weniger der primären Diagnostik. [1, 2]

#### 3.4.4. Klinische Präsentation

Die klinische Manifestation der IE ist variabel und unspezifisch, daher ist die Diagnosesicherung häufig erschwert. Häufige Allgemeinsymptome sind aufgrund der persistierenden Bakteriämie das Fieber, Schüttelfrost, Schwäche, Müdigkeit, Unwohlsein, Appetit- und Gewichtsverlust, sowie eine Anämie, Splenomegalie, oder infektiöse Streuherde. Allerdings können diese unspezifischen Symptome genauso mit anderen Erkrankungen in Verbindung gebracht werden. Weitere häufige Erscheinungsbilder können neu aufgetretene Herzgeräusche, oder neu auftretende Herzinsuffizienzzeichen sein, oft auch als einzige Symptome parallel zum Fieber. <sup>[1, 72]</sup>

Die Klinik kann schleichend, wie bei der subakuten Form, oder akut bis hin zu einem fulminanten Verlauf führen.

Klinisch manifestiert sich die IE in 90% der Fälle mit Fieber und bis zu 85% mit pathologischen Herzgeräuschen. Zudem weisen Patienten am Zeitpunkt der Diagnose bereits neurologische Symptome durch bakterielle Streuung ins Gehirn auf. So sind bei bis zu 30 – 40% der Patienten embolische Ereignisse nachweisbar, wobei davon bis zu 50% das zentrale Nervensystem betreffen, sodass sich klinisch bereits ein Schlaganfall, Hirnabszess oder eine septische Meningitis manifestieren kann. <sup>[1, 73]</sup> Septische Embolien können zudem noch andere Organe betreffen. In 40% der Fälle sind abdominale Organe betroffen und in weniger als 10% die Extremitäten und das Skelett. In seltenen Fällen können visuelle Beeinträchtigungen vorhanden sein. Aufgrund von Netzhautembolien, sowie retinalen Blutungen kommt es zu den sogenannten Roth'schen Flecken (exsudative, hämorrhagische, oder ödematöse Bereiche in der Netzhaut). Weitere extrakardiale Symptome sind durch Immunkomplexablagerung verursacht. Dabei manifestieren sich an der Haut Osler-Knötchen, welche in 10-15% der Fälle klinisch zu beobachten sind und mit schmerzhaften Einblutungen an den Fingern und Zehen assoziiert sind. Zusätzlich kommt es zu schmerzhaften, erythematösen Läsionen (Janeway-Läsionen) infolge von Mikroembolien, und subungualen Splinter-Blutungen, welche ebenfalls Folgen von Mikroembolien sind. <sup>[1-3, 60, 74]</sup>

Infolge der Immunreaktion ist eine Nierenbeteiligung nachweisbar. Durch Immunkomplexablagerung entlang der glomerulären Basalmembran können eine diffuse Glomerulonephritis, sowie eine fokale Glomerulonephritis (Löhlein-Herdnephritis) und Niereninfarkte ausgelöst werden, welche mit einer Hämaturie und Proteinurie einhergehen.

Zu berücksichtigen sind außerdem die Komplikationen der rechtsseitigen infektiösen Endokarditis, da diese durch septische Embolien aufgrund von Lungenembolien oder pulmonale Infarkte ausgelöst werden können.

Weitere häufige Komplikationen der IE sind die kardialen Manifestationen. Die kongestive Herzinsuffizienz (CHF) ist eine schwerwiegende Komplikation und ist in 50 – 70% klinisch manifest. [2, 3, 60, 62, 68]

Durch Destruktion des Klappenapparats, sowie eines Sehnenfadenabrisses infolge der Bakteriämie, entsteht die CHF auf Grundlage der progressiven Herzklappeninsuffizienz und ventrikulären Dysfunktion.

Durch die anhaltende Infektion kann es zu weiterer kardialer Schädigung in Form einer Myokarditis, Perikarditis, Herzrhythmusstörung, oder eines perianulären Abszesses kommen. Eine weitere jedoch seltene, gefährliche Komplikation stellt das mykotische Aneurysma im Rahmen der IE dar, da es mit einer 80%igen Mortalität verbunden ist. Bei dieser seltenen Komplikation kommt es zu einer infektiösen Entzündung der Gefäßwand durch Emboli. [2, 65]

### **3.5. Therapie der IE**

Eine erfolgreiche Therapie der IE besteht aus der Eradikation der Erreger mittels Antibiotika – Therapie. Trotz adäquater Therapie gibt es eine hohe Zahl an Therapieversagern aufgrund von sekundärer Foki, Abszessbildungen, oder einem Biofilm auf implantierten Devices, oder Kathetern. Die Behandlung stellt weiterhin eine Herausforderung dar und erfordert eine multidisziplinäre Zusammenarbeit von Kardiologen, Infektiologen und Herzchirurgen, um eine optimale Prognose für die jeweiligen Patienten zu erzielen. In ungefähr 50% der Fälle ist eine chirurgische Intervention notwendig. [13] Eine sichere und schnelle Diagnose der IE gibt dementsprechend auch die Möglichkeit, eine frühzeitige Therapie einzuleiten, welche wiederum Komplikationen wie eine septische Embolie reduziert. Die Einleitung der Antibiotika – Therapie ist abhängig vom klinischen Zustand des Patienten, da bei akuter IE, hämodynamisch instabilen Patienten, bei großen Vegetationen und beim Vorliegen einer PVE, eine kalkulierte Antibiotika – Therapie angestrebt werden sollte. [38] Die Erstellung eines Antibiotograms zur Antibiotika – Resistenzbestimmung sollte wenn möglich zeitnah durchgeführt werden, da dadurch zum einen eine effizientere Eradikation des Erregers erreicht werden kann und zum anderen einer Toleranzentwicklung vorgebeugt wird. Zusätzlich sollte bei der Auswahl des Antibiotikums die minimale Hemmkonzentration (MHK) bestimmt werden um die Dosierungen anzupassen. Die MHK gibt die Möglichkeit,

die Wirksamkeit eines Antibiotikums gegenüber dem Erreger bei geringster Menge darzustellen. Leitlinien zufolge sollten bakterizide Antibiotika als Kombinationstherapie präferiert werden, um keine Toleranzentwicklung entstehen zu lassen, wie es bei Monotherapien vorkommen kann. <sup>[57-59, 71]</sup> Die Dauer der Antibiotika – Zufuhr ist zum einen vom Erreger und zum anderen von der Herzklappe abhängig. So beträgt die Applikation des Antibiotikums bei PVE mindestens 6 Wochen, während bei NVE die Dauer zwischen 2 bis 6 Wochen liegen kann. <sup>[71]</sup>

Die pathologischen Erreger sind umgeben von einem Biofilm (zumeist bei Fremdmaterial), wodurch sie gegenüber den Antibiotika nur schwer zugänglich sind. Aus diesem Grunde muss eine längerfristige Antibiotika – Therapie angestrebt werden.

Bei der Antibiotikatherapie sind Nebenwirkungen zu beachten, da sie Komplikationen wie ein akutes Nierenversagen aufgrund der nephrotoxischen Wirkung von Aminoglykosid – Präparaten zeigen können. Endokarditiden, welche durch kardiale Implantate oder andere Fremdmaterialien ausgelöst werden, müssen unverzüglich entfernt werden und erfordern eine längere Antibiotika – Therapie.

### **3.5.1. Chirurgische Therapie**

In bis zu 50% der Endokarditis Patienten ist eine chirurgische Intervention notwendig. Für den operativen Eingriff gibt es durch die europäischen Leitlinien eine definierte Indikationsliste. Ziel der chirurgischen Behandlung ist ein primär radikales Debridement des infizierten Gewebes, sowie die Rekonstruktion der kardialen Morphologie durch entweder einer Rekonstruktion der Klappe, oder einem Klappenersatz. Gemäß den Leitlinien sollte eine Herzklappenrekonstruktion bevorzugt werden, insbesondere wenn keine schwerwiegende Zerstörung der Mitral -oder Trikuspidalklappe verursacht worden ist. Beim Klappenersatz mit einer mechanischen, oder biologischen Klappenprothese gibt es im Ergebnis keinen signifikanten Unterschied für den Patienten.

IE aufgrund kardialer Implantate erfordern eine umgehende Entfernung des Implantats, sowie eine prolongierte Antibiotika – Therapie. Die Indikation für eine operative Intervention ist abhängig vom Erreger, von der Größe der Vegetation, dem hämodynamischen Zustand des Patienten, sowie bestehenden neurologischen Komplikationen. So stellt das akute Herzversagen eine dringende Indikation für eine Operation dar. Eine weitere Indikation stellt eine trotz Antibiotika - Therapie weiter persistierende und somit unkontrollierte Infektion dar. Embolische Ereignisse stellen eine schwerwiegende Komplikation der IE dar und betreffen vor allem das Gehirn und die Milz. Bei linksseitigem NVE und bei rechtsseitiger NVE



können sie eine septische Lungenembolie auslösen. <sup>[59, 76]</sup> Um embolischen Ereignissen vorzubeugen, sollte man eine sofortige Antibiotika – Therapie anstreben. Das Risiko, ein embolisches Ereignis zu entwickeln ist in den ersten Tagen der Antibiose am höchsten. In der Hälfte aller Fälle ist aufgrund des Schweregrades der Erkrankung die antibiotische Therapie nicht ausreichend und der Infekt Fokus muss operativ saniert werden

Abhängig vom Schweregrad des Befundes sollte die operative Sanierung notfallmäßig innerhalb von 24 Stunden, oder dringlich innerhalb weniger Tage (< 7 Tagen) durchgeführt werden. Bei elektiven OP-Indikationen erfolgt die Operation nach einer ein-, bis zweiwöchigen antibiotischen Therapie unter ständiger klinischer und echokardiografischer Kontrolle.

Eine wichtige Indikation zur Operation stellt die Herzinsuffizienz dar. Eine Sanierung bei Aortaler, oder mitraler NVE, oder PVE mit schwerer akuter Regurgitation, Obstruktion, oder Fistel mit resultierendem refraktären pulmonalen Ödemen oder kardiogenem Schock stellt eine Notfallindikation dar. Ebenfalls ist hier auf echokardiografischen Zeichen einer beginnenden Dekompensation zu achten.

Weiterhin stellt eine persistierende Infektion, trotz antibiotischer Therapie eine Indikation zur OP dar. Lokal unkontrollierbare Infektionen mit einem Abszess, falsche Aneurysma, einer Fistel, oder bei wachsender Vegetation müssen dringlich operiert werden. Hier sind persistierend positive Blutkulturen trotz passender Antibiotikatherapie und adäquater Kontrolle der septisch streuenden Foki zu beachten.

Letztlich sollte eine operative Sanierung zur Prävention systemischer Embolisationen durchgeführt werden. Bei einer persistierenden Vegetation >10mm mit mindestens einem embolischen Ereignis trotz adäquater Antibiotikatherapie sollte die Indikation dringlich gestellt werden, sowie auch bei aortaler, oder mitraler NVE, oder PVE mit isolierter sehr großer Vegetation (>30mm).

## **Ziele der Arbeit**

Ziel der Arbeit war der quantitative Vergleich des Plasmaprofiles der folgenden entzündungsfördernden und vasoaktiven Peptide: IL – 1,6,10 und 18, TNF, PCT, ET – 1, pADM, pAVP und pANP. Die Hypothese dieser Arbeit geht davon aus, dass bei einer Operation mit HLM wegen Endokarditis mehr Peptide und Zytokine in die Blutbahn freigesetzt werden als ohne Vorliegen von Endokarditis.

## **4. Methodik**

### **Studiendesign und Patienten**

Der Zeitraum der REMOVE – Pilot Studie wurde vom April 2016 bis zum Januar 2017 festgelegt. Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive Fall – Kontroll – Beobachtungsstudie. Insgesamt unterzogen sich 40 Patienten eines chirurgischen Herzklappenersatzes aufgrund einer nach den Duke Kriterien diagnostizierten infektiösen Endokarditis (20 Patienten), oder aufgrund einer nicht – infektiösen Herzklappenerkrankung (20 Patienten).

Die Ausschlusskriterien waren eine Therapie mit Glukokortikoiden oder Immunsuppressiva, eine schwere Neutropenie  $<1000/\text{mm}^3$ , Alter jünger als 18 Jahre, oder eine bestehende Schwangerschaft.

### **Ethikvotum**

Die Studie wurde durch das Ethik – Komitee der medizinischen Fakultät der Universität Jena (Referenznummer 4700-02/16) genehmigt. Sie wurde im German Register of Clinical Studies, ID: NCT02727413, registriert.

### **Endpunkte**

#### **Primäre Endpunkte:**

Messung der Plasma Profile von inflammatorischen Biomarkern zu definierten Zeitpunkten im Verlauf der chirurgischen Intervention (Baseline, zu Beginn des kardiopulmonalen Bypasses, 1 Stunde nach Beginn, sowie 6, 24 und 48 Stunden postoperativ)

- Procalcitonin
- C-reactive protein
- Endothelin 1
- $\text{TNF}\alpha$
- $\text{IL-1}\beta$
- IL-6
- IL-10
- IL-18
- pro-Adrenomedullin (pADM)
- pro-Arginine Vasopressin (pAVP)
- pro-Atrial Natriuretic Peptide (pANP)

Sekundäre Endpunkte:

- Veränderungen in der Organfunktion 24 und 48 Stunden postoperativ, erhoben durch den  $\Delta$  SOFA und verglichen mit dem präoperativen Status
- Verwendung und Dauer einer Nierenersatztherapie
- Kumulative Dosis verwendeter Medikamente (Vasopressoren, Kortikoide, Prostaglandine) während der Operation und über einen Zeitraum von 48 Stunden postoperativ
- 30 Tage Sterblichkeit
- Mikrobielle DNA Profile aus dem gewonnenen Blutplasma zu den definierten Zeitpunkten und aus dem intraoperativ gewonnenen Herzklappenmaterial

### **Patientendaten und Probensammlung**

Präoperative Daten beinhalten die Einschätzung des operativen Risikos mittels EuroSCORE, der präoperativen Komorbiditäten mittels Charlson Score und der Organfunktion mittels SOFA Score. Intraoperativ und Postoperativ wurde der SOFA Score ebenfalls ermittelt.

Die Blutproben wurden zu folgenden Zeitpunkten entnommen:

- 12 bis 24 Stunden vor der Operation
- Beim Anschluss an den CPB
- 60 Minuten nach Anschluss an den CPB,
- Nach Abgang vom CPB
- 6, 24 und 48 Stunden nach Beendigung der Operation

Informationen zur intrahospitalen Mortalität über 30 Tage wurden aus der elektronischen Patientenakte entnommen, oder im Falle einer Verlegung in eine andere Institution, durch eine vertrauliche Anfrage erhoben.

Die Patientendaten wurden mittels der digitalen Software OpenClinica verschlüsselt gesammelt.

### **Klinische und radiologische Daten**

Die Daten wurde prospektiv prä-, intra- und postoperative für alle Patienten gesammelt und in die elektronische Datensammlung des OpenClinica eingegeben. Die radiologischen Bilder der Studienteilnehmer wurden retrospektiv von Neuroradiologen evaluiert.

Alle Patienten erhielten eine transthoakale und transösophageale Echokardiographie innerhalb von 48 Stunden vor der operativen Intervention.

### **Chirurgische Daten**

Am Universitätsklinikum Jena wird die chirurgische Indikationsstellung konkordant zu den ACC/AHA 2006 Leitlinien gestellt und enthält folgende Voraussetzungen:

1. Häodynamische Beeinträchtigung, einschließlich der Herzinsuffizienz (CHF)
2. Hohes Embolierisiko durch einen Embolus mit einer persistierenden Vegetation >10mm, oder einer Vegetation >15mm ohne einen Embolus
3. Unkontrollierte Infektion, Vorhandensein eines intrakardialen Abszesses, eine persistierende Bakteriämie trotz antibiotischer Therapie über 7 Tage, oder einer Infektion verursacht durch Pilze, oder einen multiresistenten Organismus.

Im Falle eines präoperativen Schlaganfalles wurde versucht die Operation um 2 Wochen zu verschieben, wenn es sich um einen ischämischen Schlaganfall handelte und um 4 Wochen im Falle eines hämorrhagischen Schlaganfalls. Ein Aufschieben der operativen Versorgung bei dringenden Fällen, kompliziert durch eine schwere Herzinsuffizienz bei intrakardialen Abszess, einer Infektion mit Staphylokokkus Aureus oder bei Vegetationen >15mm erfolgte nicht. Die Operation beinhaltete den Ersatz der geschädigten Herzklappe durch eine biologische, oder mechanische Prothese. Im Falle einer Ausbreitung der Infektion auf umgebende Strukturen wurde das infizierte Gewebe vollständig resiziert und mittels bovinem Pericard rekonstruiert.

### **Follow-up**

Alle Patienten erhielten nach Entlassung aus der Klinik eine Echokardiographie in Intervallen von 3 – 6 Monaten. Weitere Daten wurden durch Routineuntersuchungen, Anrufe, oder durch Kontakt zum betreuenden Arzt der Patienten erhoben.

### **Statistische Analyse**

Ein Vergleich der Profile von entzündlichen und vasoaktiven Mediatoren wurde für alle Biomarker separat vorgenommen. Hierfür wurden der Median und der Interquartilsabstand, je

Zeitpunkt und Gruppe angegeben. Diese Auswertungen wurde mittels Mann-Whitney-U -Test gemacht. <sup>[77]</sup> Eine hohe Wichtigkeit haben diejenigen Werte, welche im Vergleich zwischen beiden Gruppen erhebliche Unterschiede und damit eine Signifikanz aufweisen.

Zur Identifikation der maximalen Werte der Entzündungsmediatoren in beiden Gruppen, wurden die Werte zu verschiedenen Zeitpunkten der Blutentnahme durch den Wilcoxon – Rangsummentest quantifiziert. <sup>[35]</sup>

Es wurde vermutet, dass die Werte der Mediatoren im Blutplasma mit der Zeit nach der Operation sinken. Am letzten Zeitpunkt der Blutentnahme, also 48 Stunden postoperativ, wurden die Differenzen der Mediatoren mittels Mann – Whitney – U Test analysiert.

Veränderungen im SOFA Wert wurden im Vergleich zum Ausgangswert, also dem Tag des Einschlusses, betrachtet und stellten die Organfunktion der Patienten prä- und postoperativ dar. Diese Veränderungen wurden auch mittels Mann – Whitney – U Test ausgewertet und sollten einen Zusammenhang von Organdysfunktion und den Profilen von Entzündungsmediatoren darstellen.

Die Daten über die intrahospitale Sterblichkeit wurden für beide Studienarme mittels Kaplan - Meier - Analyse verglichen. <sup>[56]</sup>

## 5. Ergebnisse

Die Erhebung der 40 Patienten in die Studie erfolgte im Zeitraum von Mai bis Dezember 2016.

Tabelle 4 (S. 32) zeigt die demographischen Daten der Patienten. Das Alter der eingeschlossenen Studienteilnehmer lag bei  $65.1 \pm 9.9$  SD und war für beide Gruppen identisch.

Die Verteilung zwischen den Geschlechtern lag in beiden Studienarmen bei 35% Frauen und 65% Männer. Bei Patienten mit einer infektiösen Endokarditis war der Charlson Morbiditäts – Index signifikant höher im Vergleich zu der Gruppe ohne IE ( $5.75 \pm 3.46$  SD vs.  $3.65 \pm 1.98$  SD,  $p = 0.039$ ). Der EuroSCORE II war bei Patienten mit IE signifikant höher ( $18.6 \pm 17.4$  SD vs.  $1.8 \pm 1.3$  SD,  $p < 0.001$ ). Auch der präoperative SOFA Score war bei IE- Patienten signifikant höher ( $6.9 \pm 2.6$  vs.  $3.8 \pm 1.1$ ,  $p < 0.001$ ). Eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III-IV) war häufiger bei Patienten mit IE im Vergleich zu Patienten ohne IE (55% vs. 35%,  $p = 0.036$ ) vorhanden.

Tabelle 5 (S. 33) zeigt die operativen Daten der Studienteilnehmer. Diese waren in beiden Gruppen gleich, jedoch war die Bypasszeit für Patienten mit IE signifikant länger. ( $118.7 \pm 57$  SD vs.  $99.6 \pm 35.2$  SD,  $p = 0.002$ ).

Tab. 4 Demographische Daten der Studienpopulation mit und ohne infektiöse Endokarditis (IE)

	<b>Endokarditis N=20</b>	<b>Ohne IE N=20</b>	<b>p - Wert</b>
<b>Alter</b>	63.6±9.5	66.5±10.3	0.464
<b>Geschlecht</b>	13♂ / 7♀	13♂ / 7♀	1.000
<b>BMI (kg/m2)</b>	27.3±5.2	27.1±5.5	0.482
<b>Charlson Morbiditäts Index</b>	5.75±3.46	3.65±1.98	0.039
<b>EuroSCORE II</b>	18.6±17.4	1.8±1.3	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Präoperativer SOFA Score</b>	6.9±2.6	3.8±1.1	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Akute Enzephalopathie</b>	1 (5)	0 (0)	1.000
<b>Präoperatives Nierendysfunktion</b>	8 (40)	6 (30)	0.741
<b>Kardiovaskuläre Dysfunktion</b>	11 (55)	7 (35)	0.036
<b>Disseminierte intravasale Koagulation</b>	2 (10)	0 (0)	0.661
<b>Thrombozytopenie</b>	4 (20)	1 (5)	0.483
<b>Präoperatives Leberdysfunktion</b>	2 (10)	0 (0)	0.661
<b>Metabolische Azidose</b>	4 (20)	0 (0)	1.000
<b>Diabetes mellitus</b>	17 (85)	16 (80)	1.000
<b>Hypertension</b>	16 (80)	17 (85)	1.000
<b>COPD</b>	4 (20)	2 (10)	0.661
<b>Dialyse</b>	2 (10)	1 (5)	1.000
<b>pAVK</b>	4 (20)	2 (10)	0.661
<b>Herzschrittmacher</b>	0 (0)	3 (15)	0.231
<b>Myokardinfarkt</b>	1 (5)	2 (10)	1.000
<b>LVEF (%)</b>	62.2±8.7	56.6±12.8	0.206
<b>PAPsyst (mmHg)</b>	26.9±2.1	32.6±11	0.172
<b>Aortenklappeninsuffizienz</b>	7 (40)	5 (25)	0.483
<b>Aortenklappenstenose</b>	1 (5)	9 (47,4)	0.006
<b>Mitralklappeninsuffizienz</b>	11 (57,9)	12 (60)	0.427
<b>Mitralklappenstenose</b>	1 (5)	1 (5)	1.000
<b>Trikuspidalklappeninsuffizienz</b>	4 (20)	7 (35)	0.118
<b>Trikuspidalklappenstenose</b>	0 (0)	0 (0)	1.000

Angabe der Daten als Zahl (%), oder Mittelwert ± Standardabweichung, BMI = Body mass index; EUROScore = European System for Cardiac Operative Risk Evaluation; SOFA score = Sepsis-related organ failure assessment score; COPD = Chronische obstruktive Lungenerkrankung; pAVK = Periphere arterielle Verschlusskrankheit; LVEF = Linksventrikuläre Ejektionsfraktion



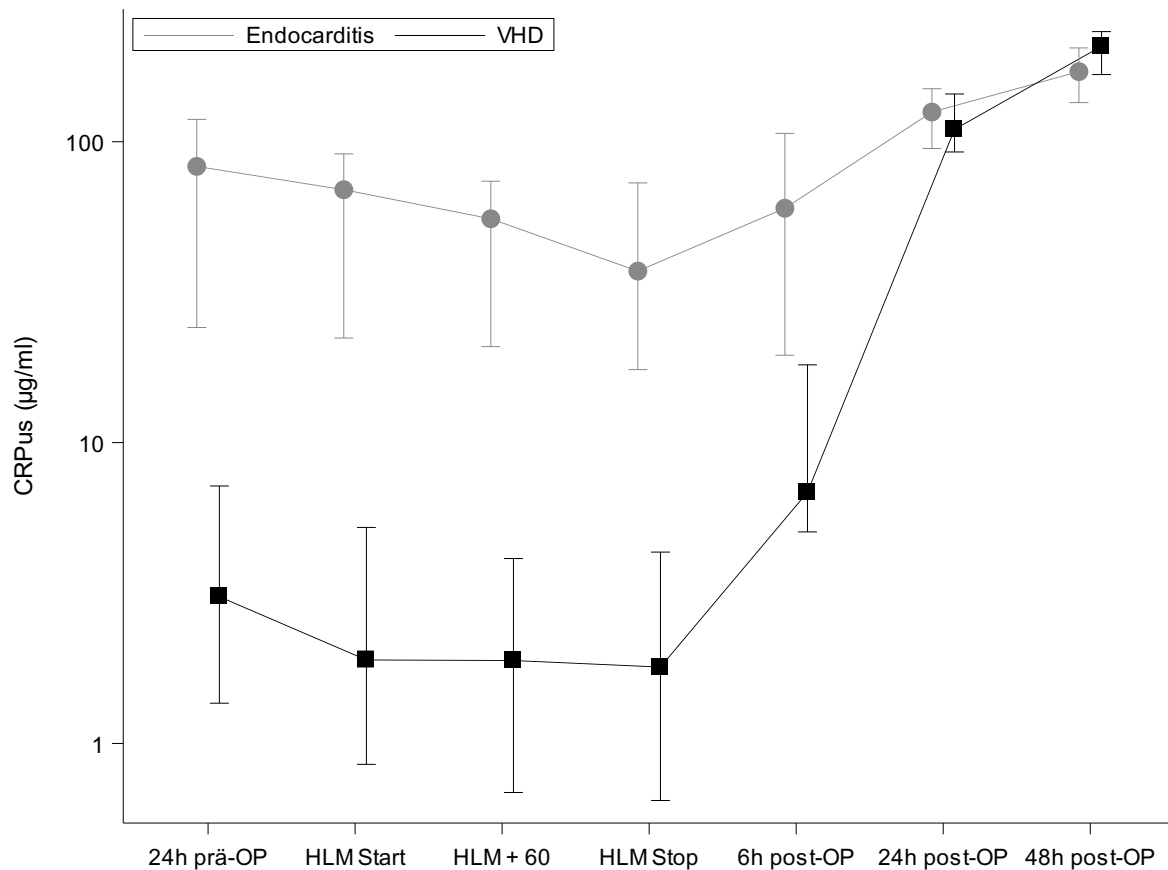
Tab. 5 Operative Daten

	<b>Endokarditis</b> N=20	<b>Ohne IE</b> N=20	<b>p - Wert</b>
Bypass-Zeit (min)	118.7±57	99.6±35.2	<b>0.002</b>
Koronarintervention	1 (5)	0 (0)	1.000
Operativer Eingriff			
- Mitralklappeneingriff	13 (46)	7 (29)	
- Aortenklappeneingriff	10 (36)	12 (50)	
- Trikuspidalklappeneingriff	5 (18)	5 (21)	

Angabe der Daten als Zahl (%) oder, Mittelwert ± Standardabweichung; Min = Minuten

### 5.1. C – reaktives Protein

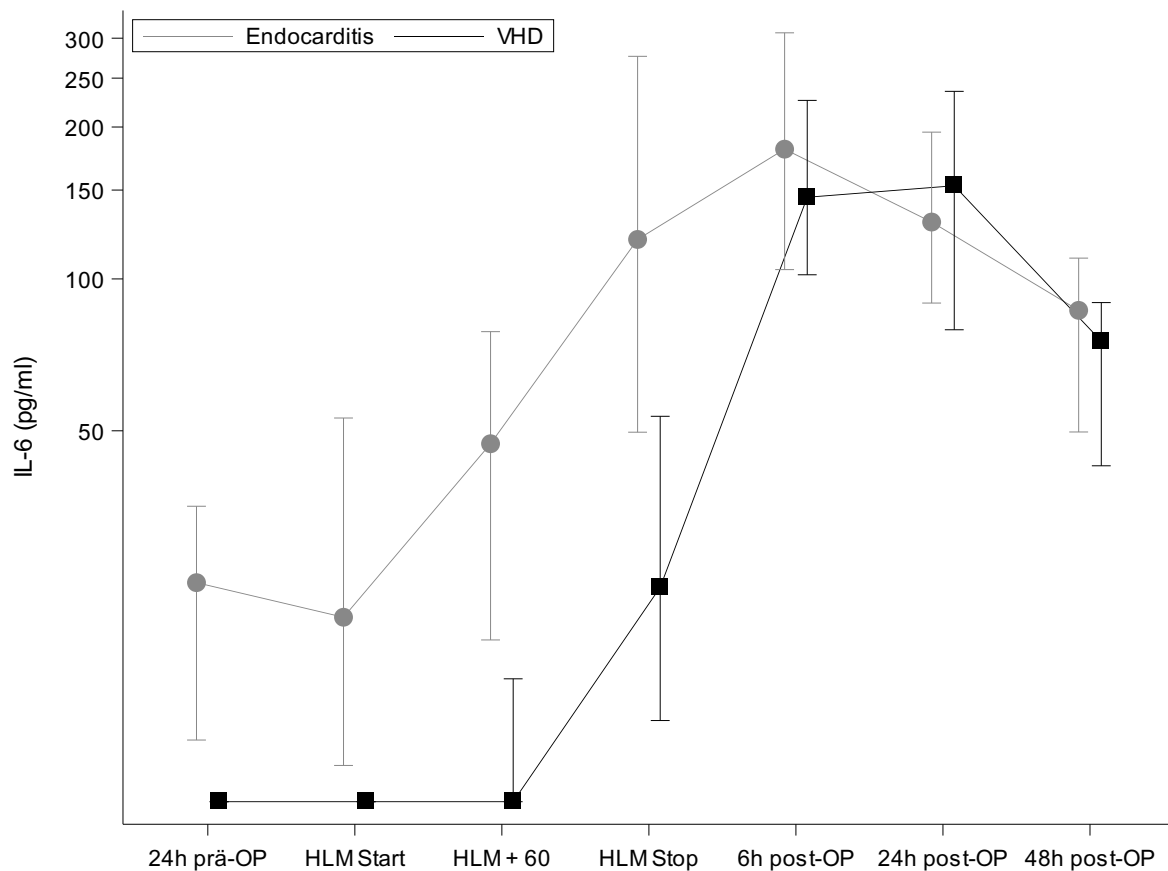
Abbildung 1 zeigt das Profil des C-reaktiven Peptids im Vergleich der Gruppen mit IE und ohne IE. Das präoperative Level des CRP war signifikant höher bei Patienten mit IE. Während des kardiopulmonalen Bypasses fiel das CRP wieder leicht ab. Postoperativ stieg das CRP in der Kontrollgruppe ohne IE dramatisch an, bis es kaum noch einen Unterschied zwischen beiden Studienarmen gab.



**Abb. 1 CRP Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; CRP = C-reaktives Protein; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.2. Interleukin – 6

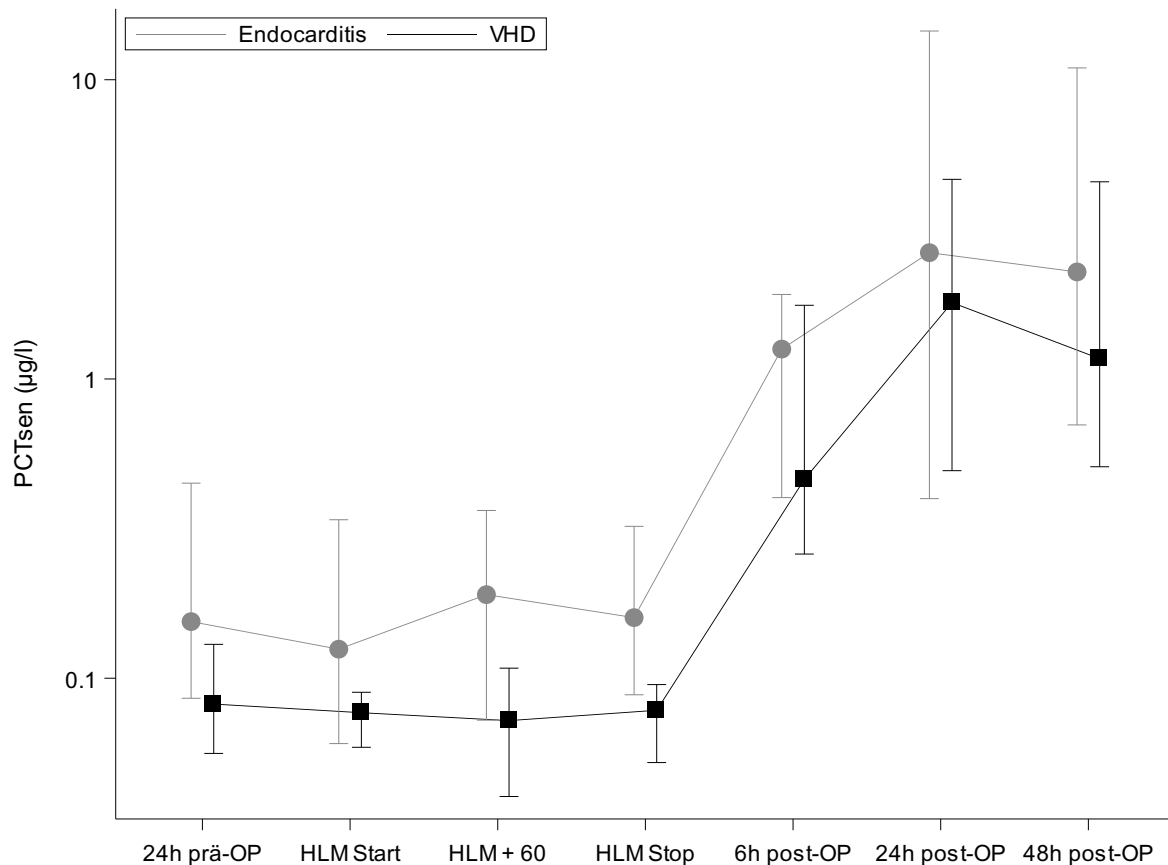
Abbildung 2 zeigt das Interleukin – 6 Profil. Patienten mit IE zeigten höhere präoperative Werte für das IL-6 im Vergleich zu der Kontrollgruppe, bei welcher die Werte kaum nachweisbar waren. Nach Anschluss an die HLM stiegen die Werte für beide Gruppen an, wobei sich während des kardiopulmonalen Bypasses weiterhin ein Unterschied zwischen den Gruppen darstellte. In der postoperativen Phase gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.



**Abb. 2 IL-6 Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; IL = Interleukin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

### 5.3. Procalcitonin

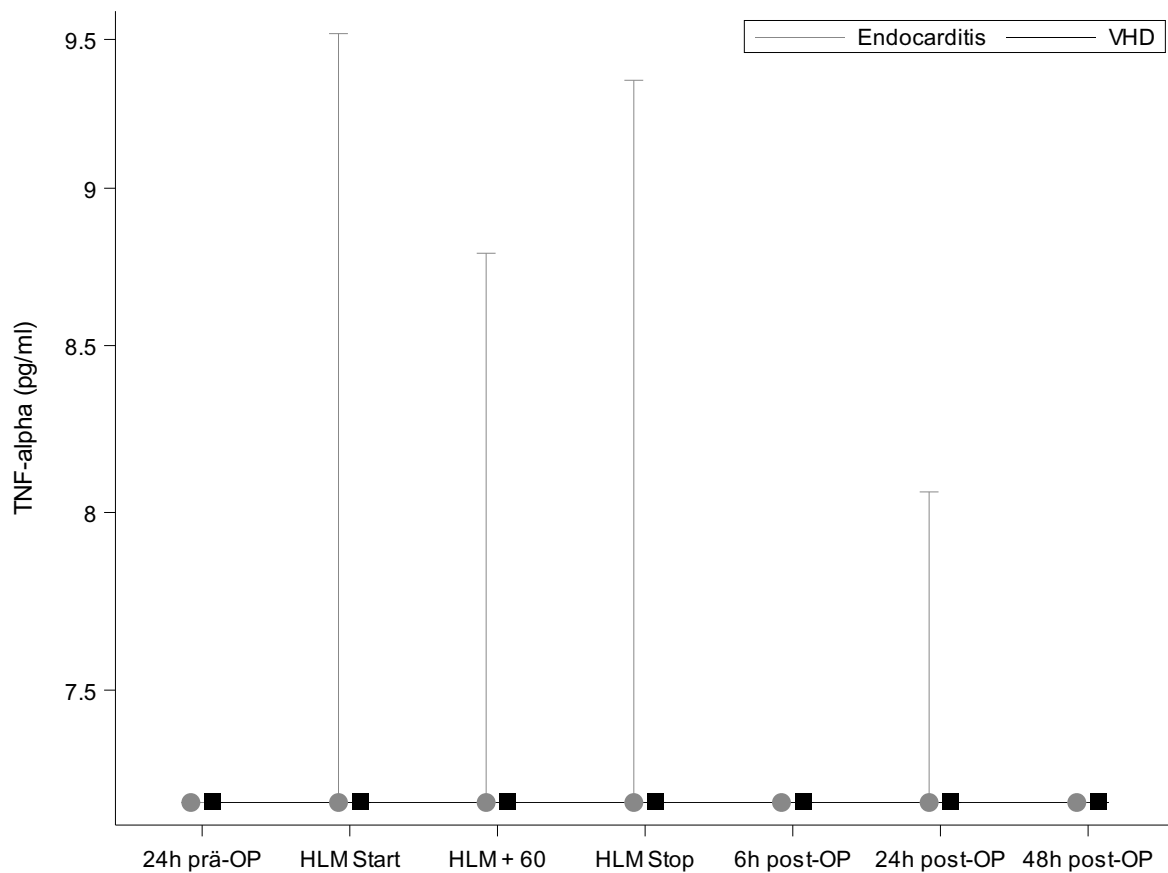
Abbildung 3 zeigt das Entzündungsprofil des sensitiven Procalcitonin. In beiden Gruppen war das Plasmalevel vor und während des kardiopulmonalen Bypasses niedrig ( $<1 \mu\text{g/l}$ ) und begann erst postoperativ anzusteigen. Insgesamt war der Marker zu allen Messungen höher bei Patienten mit IE.



**Abb. 3 PCT Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand**  
PCT = Procalcitonin; HLM = Herz-Lungen-Maschine

#### 5.4. Tumornekrosefaktor alpha

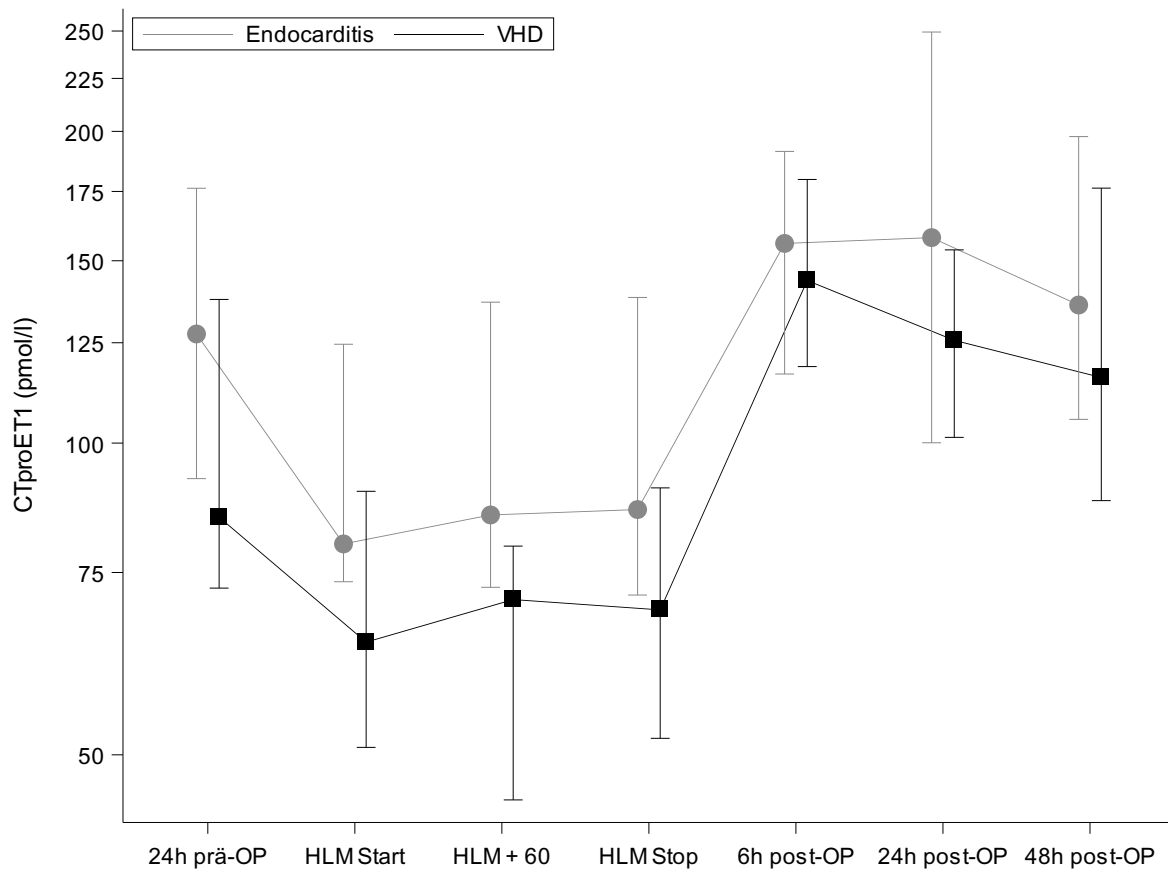
Abbildung 4 zeigt das Markerprofil des TNF $\alpha$ . Der Marker war im Studienarm der Patienten ohne IE zu allen Zeitpunkten kaum nachweisbar. Bei Patienten mit IE stieg der Marker intraoperativ abrupt nach Anschluss der HLM an und blieb während der Operation erhöht. Postoperativ sank der Wert wieder auf präoperative Werte ab. TNF $\alpha$  zeigte zwischen den Überlebenden der Gruppe mit IE und den verstorbenen mit IE signifikante Unterschiede im Markerprofil (Median 0.00pg/mL vs. 0.43pg/mL;  $p = 0.048$ ).



**Abb. 4 TNF-alpha Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; TNF =Tumornekrosefaktor; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.5. Endothelin – 1

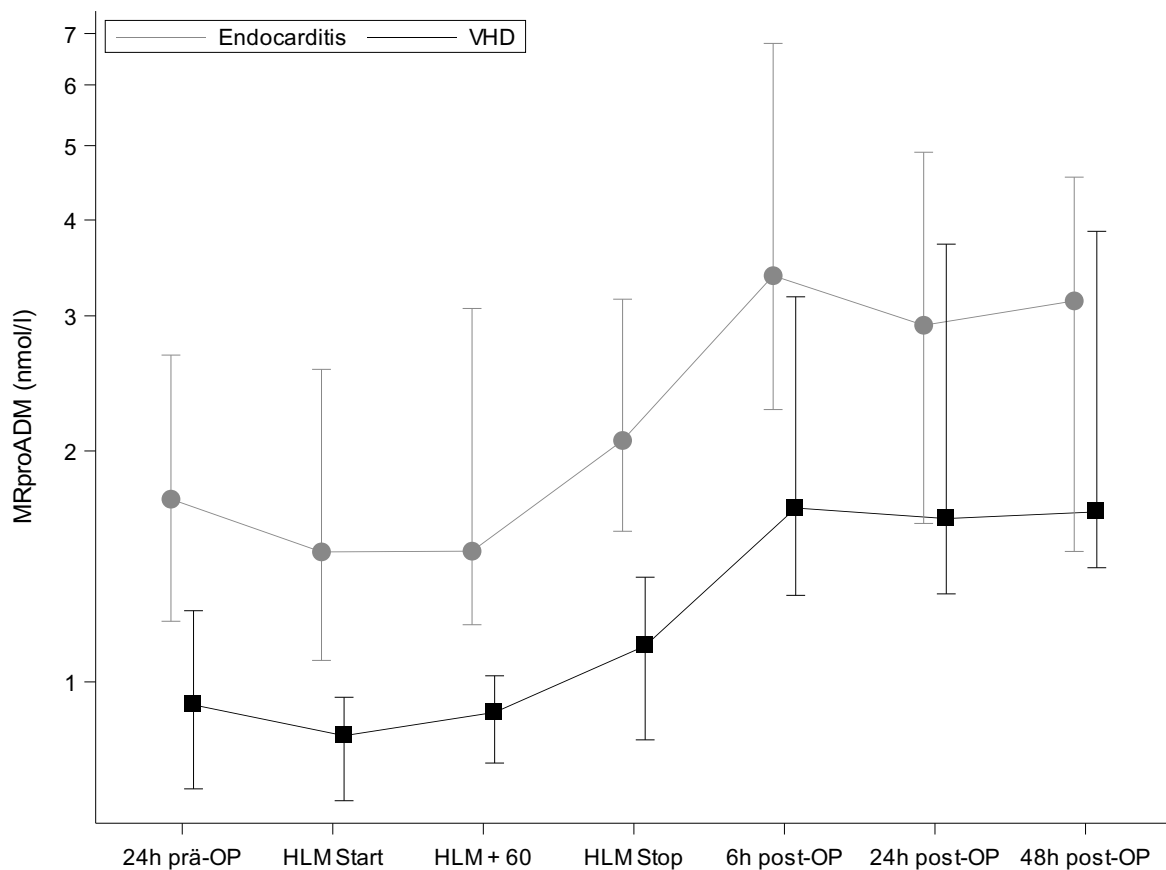
Abbildung 5 zeigt das Profil des Endothelin – 1. Es zeigten sich nur leichte Unterschiede im Verlauf der Studie zwischen beiden Gruppen. In der Gruppe mit IE fiel der Endothelin – 1 Wert etwas höher aus, allerdings nicht signifikant. In beiden Gruppen ist der Endothelin – 1 Wert während der HLM, verglichen mit dem präoperativen Wert, gesunken. Der Unterschied zwischen beiden Zeitpunkten war jedoch nicht signifikant. Postoperativ stieg der Wert wieder an. Insgesamt war er zu allen Zeitpunkten in der Gruppe mit IE höher und zeigte zu den Zeitpunkten bei Anschluss an die HLM und 60 Minuten nach Anschluss an die HLM höhere Werte.



**Abb. 5 ET-1 Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; ET = Endothelin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.6. Pro – Adrenomedullin

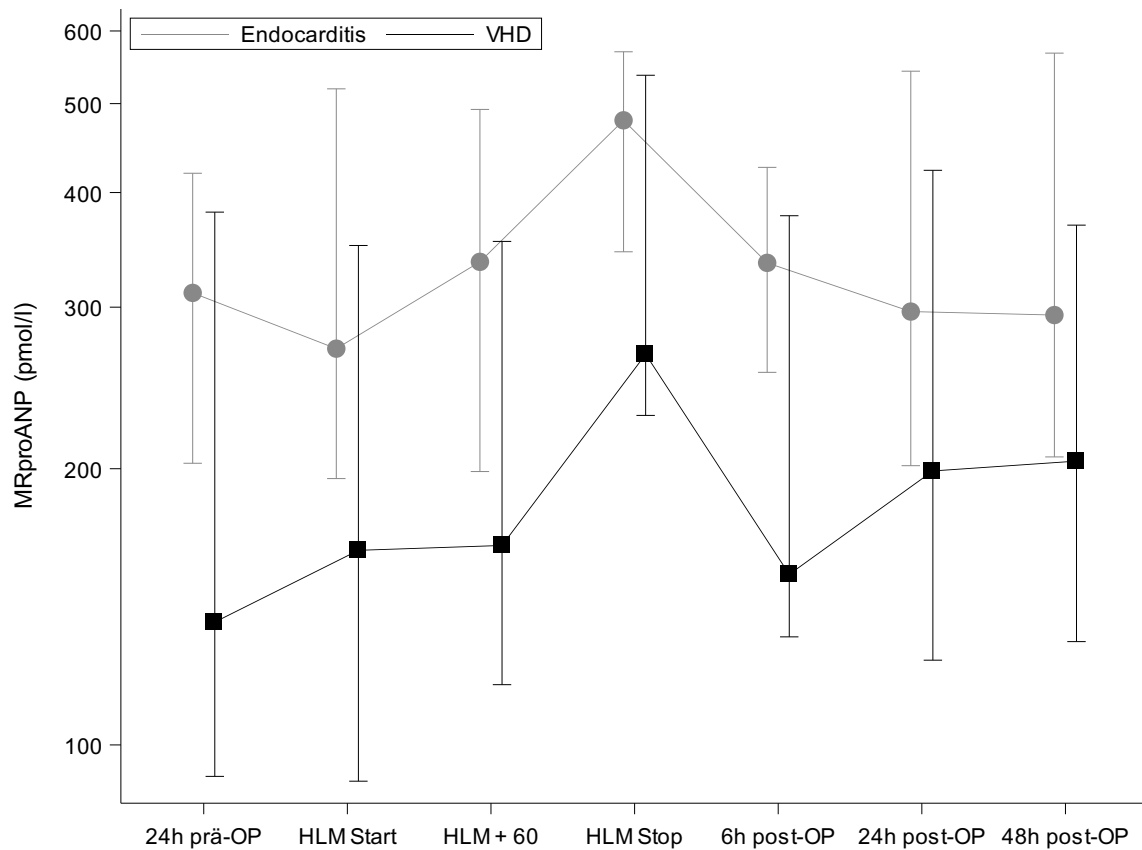
Abbildung 6 zeigt das pro -Adrenomedullin – Profil. Es zeigen sich signifikante höhere Werte in der Gruppe mit IE zu allen intraoperativen Zeitpunkten. In der IE Gruppe stieg der Wert langsam während der HLM und erreichte den höchsten Punkt 6 Stunden postoperativ. In der Gruppe ohne IE kam es zu kaum nachweisbaren Werten sowohl prä-, als auch intraoperativ. Abbildung 7 zeigt, dass das pro – ADM bei Patienten mit IE die Mortalität vorhersagen konnte (Receiver-Operating-Characteristic Kurve (ROC Kurve) 0.7473).



**Abb. 6 proADM Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand ADM = Adrenomedullin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.7. Pro – Atriales natriuretisches Peptid

Abbildung 7 zeigt das Markerprofil des proANP. Die Werte zeigten im Verlauf keine signifikanten Schwankungen in beiden Gruppen. Auch hier sind die Werte in der Gruppe mit IE zu allen intraoperativen Zeitpunkten signifikant höher.

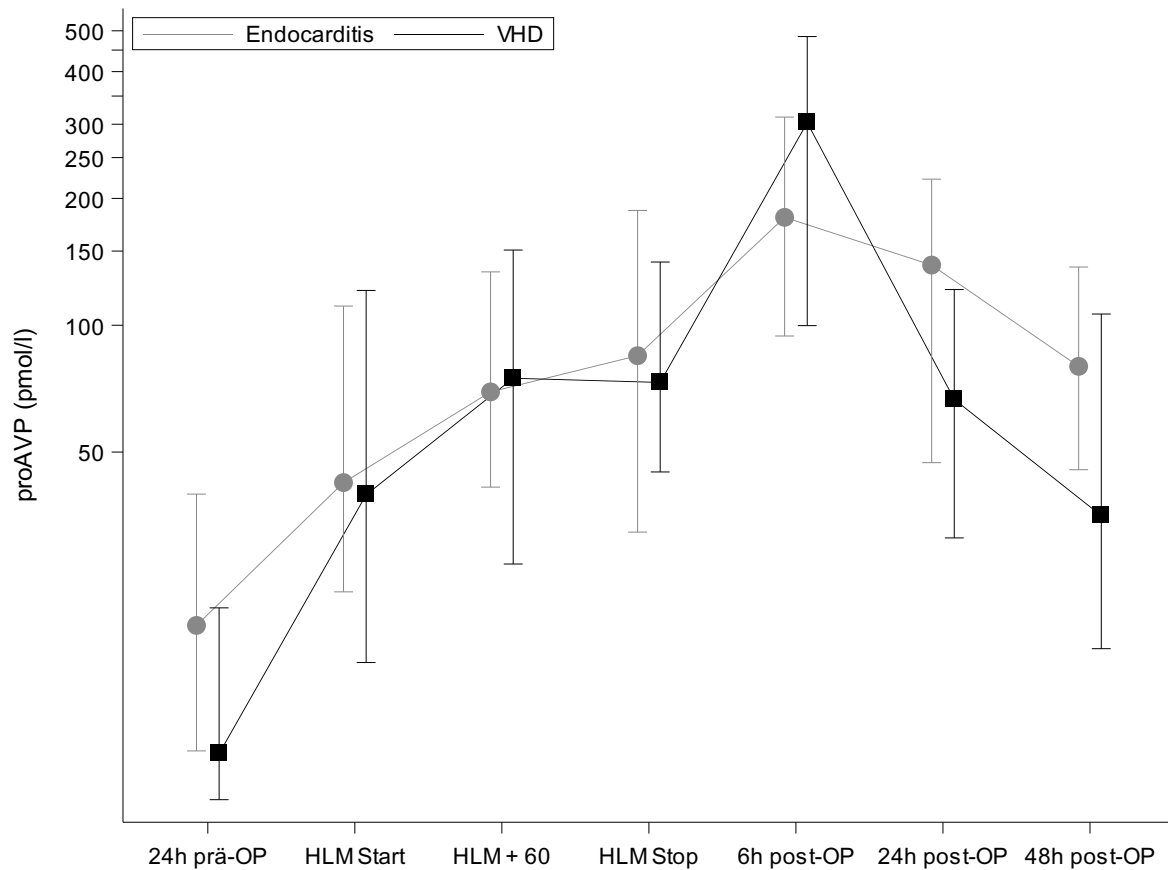


**Abb. 7 proANP Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; ANP = Atriales natriuretisches Peptid; HLM = Herz-Lungen-Maschine**



## 5.8.Pro – Arginin – Vasopressin

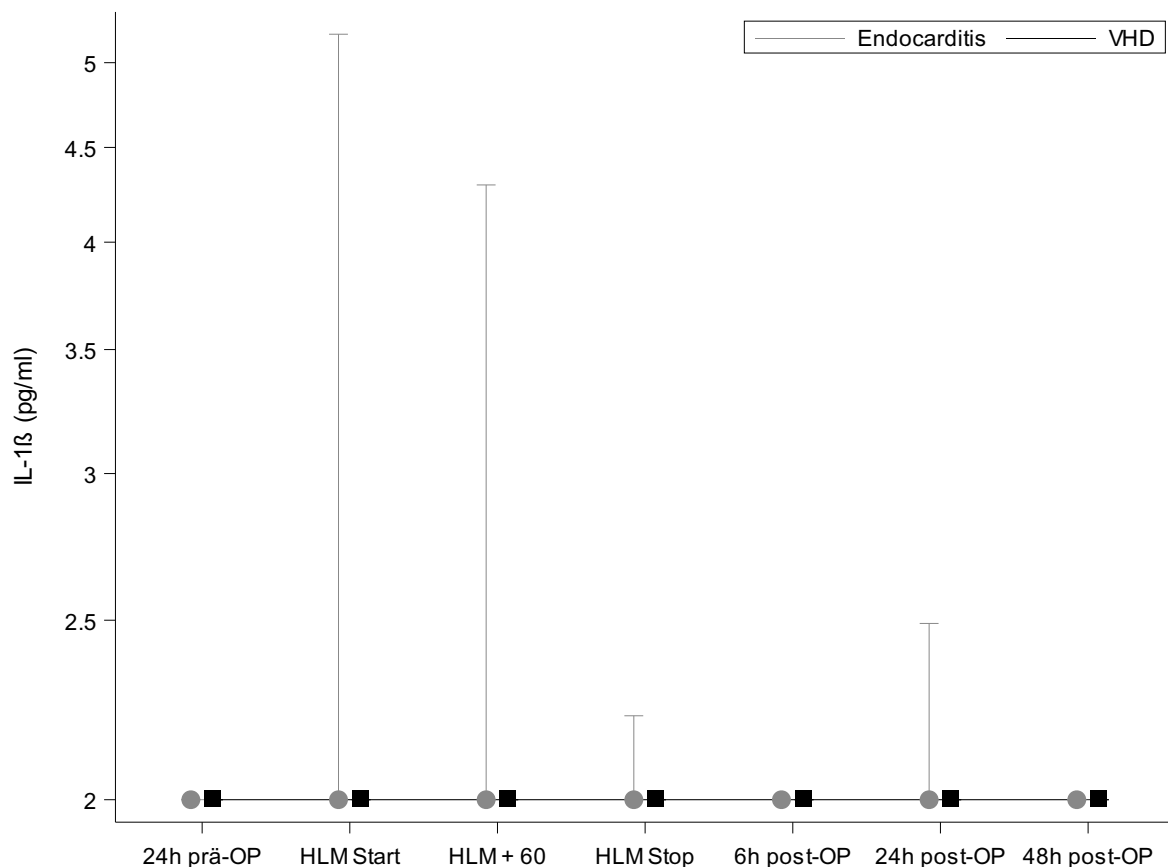
Abbildung 8 zeigt das Profil des proAVP. Beide Gruppen zeigten einen Anstieg des Markers bei Anschluss an die HLM bis zum Zeitpunkt 6 Stunden postoperativ und sanken dann wieder ab. Es zeigt sich keine signifikanten Unterschiede in beiden Studienarmen.



**Abb. 8 proAVP Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; proAVP = Arginin-Vasopressin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.9. Interleukin – 1 $\beta$

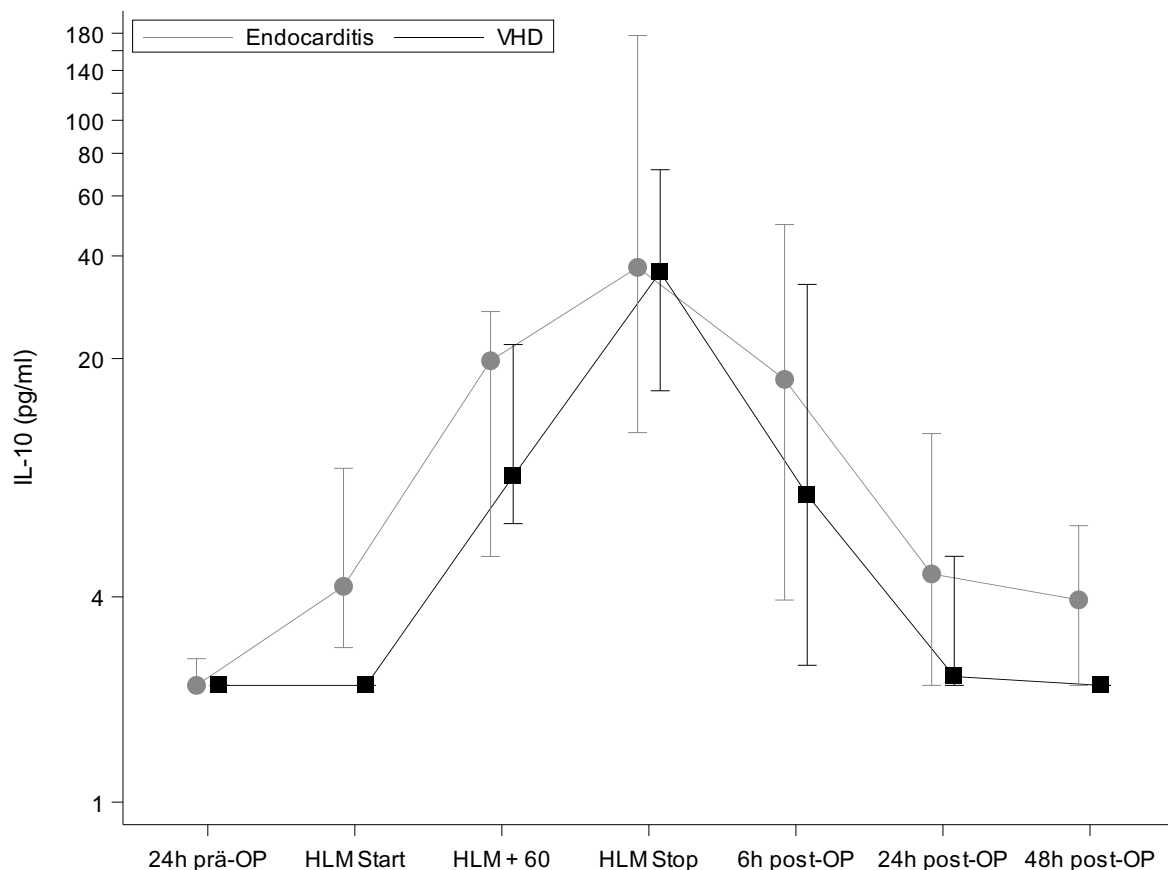
Abbildung 9 stellt das Markerprofil des Interleukin – 1 $\beta$  dar. In der Kontrollgruppe war der Marker zu allen Zeitpunkten kaum nachweisbar. In der Gruppe mit IE zeigte sich ein abrupter Anstieg bei Anschluss an die HLM, während er beim Abgang von der HLM wieder absank. Man sieht zu allen intraoperativen Abnahmezeitpunkten und 24 Stunden postoperativ signifikant höhere Konzentrationen im Studienarm der Patienten mit IE.



**Abb. 9 IL-1-beta Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; IL = Interleukin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.10. Interleukin – 10

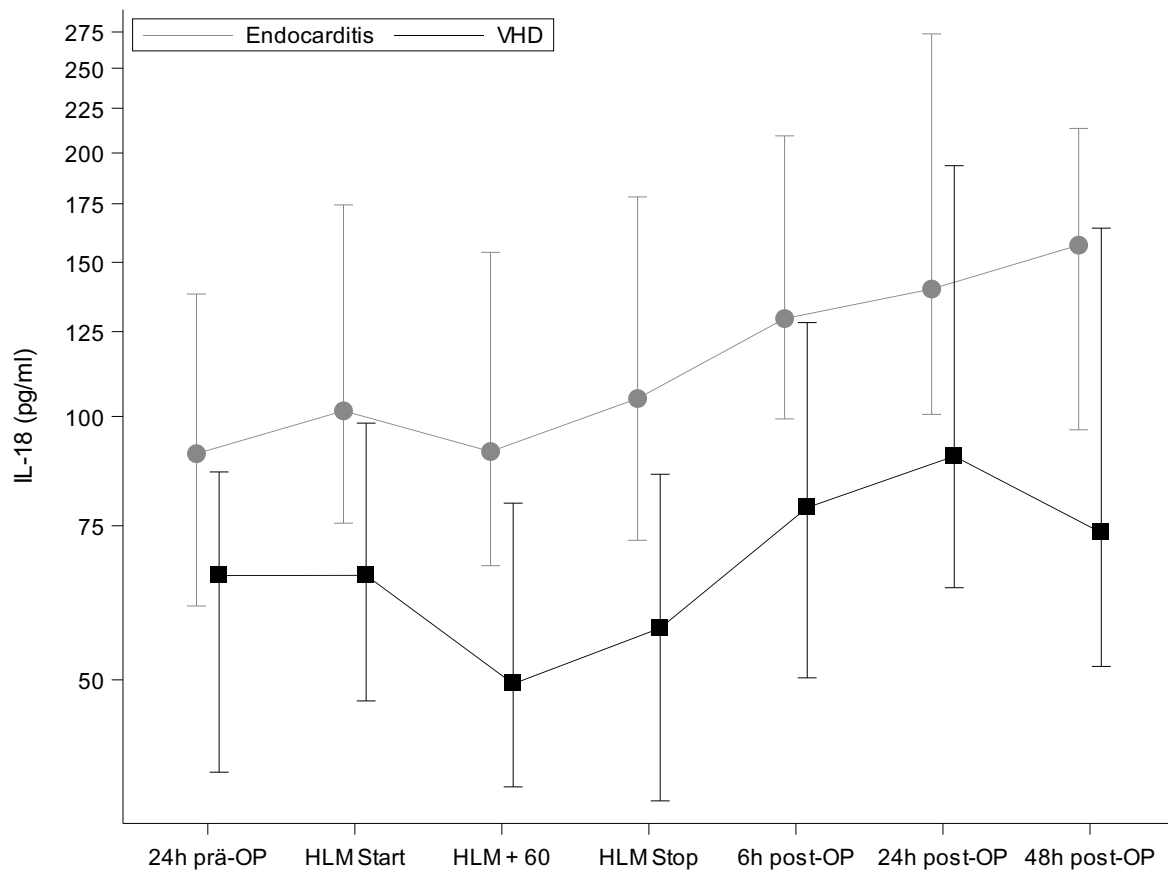
Abbildung 10 zeigt das Profil des Interleukin – 10. Vor allem präoperativ waren die Werte in der Gruppe mit IE signifikant höher als bei Patienten ohne IE, während der Unterschied im Verlauf deutlich geringer wurde. In der Gruppe mit IE kam es bei Anschluss an die HLM zu einem rapiden Anstieg. In der Kontrollgruppe konnte das IL – 10 präoperativ kaum nachgewiesen werden und stieg erst 60 Minuten nach Anschluss an die HLM abrupt an. In beiden Gruppen erreichte der Wert ein Maximum bei Abgang von der HLM. Postoperativ sanken die Werte in beiden Gruppen wieder ab. IL – 10 zeigte im Vergleich der Überlebenden mit IE und der verstorbenen mit IE signifikante Unterschiede (Median 0.67pg/mL vs. 8.63pg/mL;  $p = 0.028$ ).



**Abb. 10 IL-10 Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; IL = Interleukin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 5.11. Interleukin – 18

Abbildung 11 stellt das Profil des Interleukin – 18 dar. In beiden Gruppen zeigten die Werte keine erheblichen Schwankungen. Die Werte der Patienten mit IE waren zu allen intraoperativen Zeitpunkten signifikant höher.



**Abb. 11 IL-18 Werte der Patienten mit (graue Punkte) und ohne IE (schwarze Quadrate) zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Gezeigt sind jeweils der Median und der Interquartilsabstand; IL = Interleukin; HLM = Herz-Lungen-Maschine**

## 6. Diskussion

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass das Vorliegen einer IE bei einer Herzoperation mit Herz-Lungen-Maschine zu einer deutlichen Veränderung des Zytokinprofils führt. Die Ausschüttung von Zytokinen und vasoaktiven Peptiden ist wesentlich höher als ohne IE. Die Annahme, dass diese Botenstoffe mit dem Auftreten von Multiorganversagen und der erhöhten Sterblichkeit ursächlich in Zusammenhang stehen erscheint daher plausibel. Eine Studie zur Wirksamkeit der Elimination dieser perioperativ erhöhten Zytokine und Peptide erscheint daher notwendig.

Das Durchschnittsalter bei Studieneintritt war  $65.1 \pm 9.9$  SD Jahre und lag damit etwas höher als in anderen Studien, bei welchen die Patienten im Schnitt  $47 \pm 17$  SD Jahre alt waren (Araújo et al. <sup>[78]</sup>, McNicholas et al. <sup>[79]</sup>).

Der SOFA Score dient der Diagnostik einer Organdysfunktion. In unserer Studie war dieser signifikant höher in der Gruppe mit IE ( $9.3 \pm 3.2$  vs.  $6.6 \pm 1.6$ ,  $p = 0.014$ ). In der Studie von Alan E. Jones et al. <sup>[81]</sup>, in welcher 248 Patienten mit einer schweren Sepsis untersucht wurden, konnte ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem hohen SOFA Score und einer höheren Mortalität nachgewiesen.

Die Mortalität der Patienten war in unserer Studie signifikant höher in der Gruppe mit IE (35% vs. 5%,  $p < 0.001$ ). Diese Werte stehen konkordant zu den Ergebnissen aus Studien von Watkin et al. <sup>[82]</sup> (40%), Fernandez – Hidalgo et al. <sup>[62]</sup> (30 – 32%) oder Murdoch, D.R., et al. <sup>[60]</sup> (32.3%).

In der Vergangenheit publizierte Studien von de Carvalho et al. <sup>[83]</sup>, Kern et al. <sup>[84]</sup> oder Capo et al. <sup>[85]</sup>, konnten bereits signifikante Unterschiede im Profil der Biomarker CRP, TNF, IL -1 und IL – 6 zwischen Patienten mit IE und Patienten ohne IE präsentieren.

In unserer Studie verglichen wir die Dynamik der einzelnen Biomarker in zeitlicher Relation zur operativen Sanierung der Herzklappen.

Das CRP ist ein Akut – Phase – Protein, welches besonders im Rahmen entzündlicher Reaktionen ansteigt.

Es zeigten sich wie bereits in der Studie von Watkin et al. <sup>[82]</sup> erhöhte Werte bei Patienten mit einer IE, unabhängig vom ätiologisch relevanten Keim.

In dieser Studie ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Studienarmen. Da es bislang keine vergleichbaren Studien über den Verlauf des CRP während eines herzchirurgischen Eingriffes für Patientin mit IE gibt, zeigen die Ergebnisse die erste Korrelation eines möglichen Effektes dieses Entzündungsmarkers auf das postoperative Ergebnis für die Patienten.

Stark erhöhte CRP Werte können ebenfalls durch ischämische Ereignisse auftreten, welche primär nicht konkordant mit der infektiösen Ursache einhergehen. Dadurch ist das CRP nicht spezifisch, da es eine Entzündungsreaktion bei myokardialen Infarkt und bei einer IE auslösen kann. <sup>[70]</sup>

Interleukin – 6 gehört ebenfalls zu den proinflammatorischen Zytokinen und stellt eine Verbindung zwischen der Regulation des angeborenen und erworbenen Immunsystems dar. Intraoperativ konnten beim Entzündungsmediator Interleukin – 6 höhere Werte im Studienarm mit IE gezeigt werden. Postoperativ stieg der Wert zwar an, zeigte allerdings keinen Unterschied mehr zwischen Patienten mit IE und Patienten ohne IE.

Kongruent zu unserem Ergebnis zeigte die Studie von Watkin et al. <sup>[82]</sup> ebenfalls signifikante Unterschiede im Markerprofil des IL – 6, besonders bei Infektionen mit *Staphylokokkus aureus*. Bustamante et al. <sup>[91]</sup> konnten erhöhte Werte von Interleukin – 6 bei Patienten nachweisen, welche aufgrund einer IE die Studie nicht überlebt haben und damit zeigen, dass IL – 6 prädisponierend für ein schlechteres Überleben aufgrund der Erkrankung steht.

McNicholas et al. <sup>[79]</sup> wiesen in ihrer Studie den Zusammenhang zwischen einer Interleukin – 6 und der IE, ausgelöst durch *Staphylokokkus aureus*, nach. Hierbei beschrieb er, dass Patienten, welche eine hohe Serumkonzentration an IL – 6 aufwiesen zum einen dazu tendieren, *Staphylokokkus aureus* als pathognomonisch verursachenden Keim zu haben und zum anderen, dass der Verlauf prognostisch ungünstig für den Patienten sein wird. Damit stellt diese Studie eine Brücke zwischen den Studien von Watkin et al. und Bustamante et al. dar.

Rawczynska – Englert et al. <sup>[80]</sup> konnten die Spezifität des IL – 6 für Patienten mit einer Entzündungsreaktion durch IE darstellen, indem sie nachwiesen, dass in der Kontrollgruppe

der Patienten ohne IE, aber mit einer Harnwegsinfektion, der Interleukin – 6 Wert deutlich schwächer anstieg, als bei Patienten mit einer infektiösen Endokarditis. Der Marker zeigt hiermit eine höhere Sensitivität als das Interleukin – 1.

Infektionen, welche durch Staphylokokkus aureus ausgelöst werden, zeigen gravierende Destruktionen der befallenen Herzklappe mit schweren klinischen Manifestationen. <sup>[59]</sup> Das Zusammenspiel von endothelialen Zellen, Bakterien und Monozyten führt im Rahmen der Erkrankung zu einer Formation und Aufrechterhaltung der klappenbefallenden Vegetationen bei Patienten mit IE.

Die Freisetzung von Interleukin – 6 spielt hierbei eine relevante Rolle, da durch die Adhäsion von Bakterien und ihren Oberflächenmolekülen die Ausschüttung von IL – 6 aus Monozyten und endothelialen Zellen gefördert wird. Die erhöhte Produktion von IL – 6 bei bakterieller Infektion, vor allem durch Staphylokokkus aureus, wird folglich durch die bakteriellen Toxine gefördert und führt damit zu einer starken Entzündungsreaktion. <sup>[92]</sup>

Das Endothelin – 1 ist ein Peptidhormon, welches die Organdurchblutung durch Vasodilatation, oder Vasokonstriktion reguliert. Es gibt keine Studie, welche zeigt, dass Endothelin – 1 eine Rolle in der Pathogenese bei Patienten mit IE hat.

In unseren Ergebnissen lässt sich darstellen, dass der Marker bei Beginn des herzchirurgischen Eingriffes ansteigt.

Eine mögliche Ursache für die signifikant höheren Werte bei Patienten mit IE könnte die bakterielle Besiedlung der Herzklappen sein. Diese stimuliert nicht nur die Chemotaxis von inflammatorischen Zellen, sondern verursacht ebenfalls eine Vasodilatation, welche vasoaktive Mediatoren, wie das Endothelin – 1, aktiviert. Im Rahmen einer bakteriellen Infektion wird der Marker zu einem potenten Vasokonstriktor. <sup>[24]</sup>

Das Procalcitonin wird als Vorstufe des Calcitonin in der Schilddrüse gebildet. Im Rahmen von Infektionen kann das Prohormon auch von Leber- und Fettzellen gebildet werden. Es ist im Rahmen von Entzündungsreaktionen und Traumata, wie auch bei Operationen erhöht. Es zeigt in unserer Studie erhöhte Werte bei Patienten mit IE. Es gab vor allem intra- und postoperativ einen starken Anstieg des sensitiven Entzündungsmarkers.

In einer Studie von Delèveaux et al. <sup>[87]</sup> konnte gezeigt werden, dass PCT signifikant während einer bakteriellen Infektion steigt und dieses besser als das CRP, oder die Leukozyten von einer anderen Ursache des Entzündungsprozesses abgrenzen kann.

Watkin et al. <sup>[82]</sup> stellten signifikant höhere PCT Werte postoperativ zwischen Patienten mit IE und einer Kontrollgruppe dar.

In einer Studie von Mueller et al. <sup>[88]</sup> wurde ebenfalls das Serum PCT zwischen Patienten mit IE und einer Kontrollgruppe verglichen. Auch hier konnten signifikant höhere Werte in der Gruppe mit IE nachgewiesen werden. Zusätzlich war der PCT Wert zur Diagnosestellung sensitiver als der CRP Wert.

Vergleicht man den PCT Wert in unseren Ergebnissen, mit denen der anderen Studien zeigen sich zwar ähnliche Ergebnisse, allerdings erweiterten wir die Diagnostik und Wertigkeit des Markers indem wir als einziges den PCT Wert perioperativ verglichen haben und damit mehr Blutabnahmen analysierten. Zum anderen nutzten wir neben der konventionellen Auswertung der Blutproben eine genauere Methode zur Auswertung des PCT. Während andere ein Immunoassay verwendeten, wurde in unserer Studie eine massenspektrometrische Fragmentationsmethode genutzt. Fotometrische und immunometrische Messmethoden stellen indirekte Messmethoden dar. Bei der Massenspektrometrie wird direkt auf die molekulare Struktur von Zielanalyten gemessen. Dies führt zu einer genaueren Messung des Markers, wodurch in unserer Studie auch bei Patienten mit IE im frühen Stadium bereits erhöhte Werte des PCT gemessen wurden.

Somit konnte ein Auftreten falsch – negativer PCT Werte im Frühstadium der IE, zum Beispiel, wenn diese noch lokalisiert ist, verhindert werden. <sup>[89]</sup>

Der TNF $\alpha$  ist ein Modulator von verschiedenen Immunzellen, welcher im Rahmen von Entzündungen oder Traumata von Makrophagen ausgeschüttet wird. Im Rahmen einer IE produziert das entzündete Endothel Zytokine, welche folgend Monozyten und Thrombozyten anzieht. Die Bakterien haften an diesen Zellen und aktivieren die inflammatorische Kaskade, welche mit proinflammatorischen Botenstoffen, wie dem TNF $\alpha$  einhergeht. In unserer Studie zeigten sich besonders zu den intraoperativen Zeitpunkten höhere Werte in der Gruppe mit IE. Ebenso war der Marker in der Gruppe der Verstorbenen mit IE signifikant höher im Vergleich zu den Überlebenden mit IE. Dies gleicht den Ergebnissen der Studie von Araújo et al. <sup>[78]</sup> in welcher signifikante Unterschiede in einem großen Patientenkollektiv von 81 Patienten mit IE und 64 Patienten ohne IE dargestellt wurden.



Im Gegensatz dazu steht die Studie von Kern et al. <sup>[84]</sup>, in der beim Vergleich der Studienarme entweder zu niedrige, oder nicht detektierbare Mengen an TNF $\alpha$  nachgewiesen wurden.

Auch in der Studie von Rawczynska – Englert et al. <sup>[80]</sup> konnte keine signifikant erhöhte Differenz bei Patienten mit IE gezeigt werden.

Die widersprüchlichen Befunde könnten mit der jeweiligen Immunantwort des Patientenkollektivs oder der Schwere der Entzündungsreaktion zusammenhängen. In unserer Studie wurde dies besonders durch den Einsatz der HLM gefördert. In anderen konkordanten Studien gab es keine chirurgische Intervention.

Eine mögliche Ursache der fehlenden Signifikanz im Patientenkollektiv von Kern et al. und Rawczynska – Englert et al., kann eine langanhaltende Immunstimulation bei persistierender Bakteriämie sein. Hierbei würde es durch chronische Stimulation zu einer verminderten Sekretion von entzündungsfördernden Mediatoren kommen. Ein weiterer Grund könnte der Einsatz immunmodulierender Medikamente sein. Steroide, oder andere anti – inflammatorische Medikamente führen zu einer verminderten Ausschüttung des TNF $\alpha$ .

Das Adrenomedullin ist ein Peptid, welches ebenfalls als Hormon agieren kann. Das bedeutet, dass es im entzündungsfreien Intervall wie ein Hormon und im Rahmen einer entzündlichen Reaktion als Zytokin fungiert.

Das proADM zeigte in seinem Markerprofil zu allen intraoperativen Blutentnahme – Zeitpunkten höhere Werte im Studienarm mit IE.

In der Studie von Andaluz – Ojeda et al. <sup>[95]</sup> konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten Werten im Serum des proADM und der Mortalität bei Patienten mit Organdysfunktion festgestellt werden, welche auf der Intensivstation behandelt wurden.

So zeigte sich, dass umso ubiquitärer der Organschaden war, die proADM Konzentration und damit die Mortalität höher ausfiel.

Konkordant hierzu finden sich Studien von Christ – Chrain et al. <sup>[96]</sup> und Marino et al. <sup>[97]</sup>

Auch hier wird ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Mortalität und der Höhe des Serumlevels des proADM festgestellt.

Bislang lässt sich in der Literatur kein Zusammenhang zwischen der Relevanz des Biomarkers proADM und dem Verlauf der infektiösen Endokarditis schließen.

In unserer Studie wurde jedoch ein signifikant höherer intraoperativer Anstieg des proADM nachgewiesen. Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass proADM einen positiven Vorhersagewert auf die Mortalität bei Patienten mit IE hat.

Allerdings ist die Ätiologie für die signifikant höheren Werte nicht spezifisch für eine infektiöse Endokarditis, sondern kann ebenfalls durch den chirurgischen Eingriff oder die generalisierte, vaskuläre Entzündungsreaktion ausgelöst werden.

Trotz allem kann es als zusätzlicher Biomarker neben dem CRP, ET -1, PCT und den Interleukinen für Patienten verwendet werden, welche bereits mit einer Organdysfunktion und Sepsis diagnostiziert wurden.

Das pro – atrial – natriuretische - Peptid ist ein vasodilatatorisches und diuretisch wirkendes Peptid und spielt eine wichtige Rolle in der vaskulären Homöostase.

Es zeigte in unserer Studie ebenfalls signifikant höhere Werte für Patienten mit einer IE zu allen intraoperativen Zeitpunkten.

Hoffmann et al. <sup>[98]</sup> beschrieben in ihrer Studie, dass es eine Korrelation zwischen der Höhe des Markers und einer erhöhten Mortalität für Patienten mit einer Sepsis und zusätzlicher kardialer Dysfunktion gibt.

Guignant et al. <sup>[99]</sup> konnten parallel dazu eine erhöhte 28 – Tage Mortalität bei hohen proANP Werten in Patienten mit einer Sepsis darstellen.

Auch hier konnten keine Studien in der Literatur auf das Überleben bei Patienten mit IE oder dem Anstieg des Biomarkers beim Einsatz der HLM gefunden werden.

Unsere Ergebnisse beschreiben das proANP damit als prognostisch potentiell wichtigen Verlaufsparemeter für Patienten mit einer IE, welche eine Sepsis entwickeln.

Das pro – Arginin – Vasopressin oder auch Copeptin, wird als Prohormon aus dem Hypothalamus ausgeschüttet und ist beteiligt am Transport des reifenden Vasopressins in den Blutkreislauf. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne IE.

In der Studie von Palmiere et al. <sup>[100]</sup> konnten im Kontrast zu unserer Studie signifikante Unterschiede zwischen Patienten, welche sich im septischen Schock befanden und einer Kontrollgruppe dargestellt werden. Allerdings war hier das Patientenkollektiv kleiner als in unserer Studie und die Entnahme des biologischen Probematerials wurde post mortem getätigt.

Dies stellt eine Limitation des Vergleiches mit unserer Studie dar, welche die Patienten zu verschiedenen, aktiven Zeitpunkten ihres Krankheitsverlaufs betreute.

Palmiere et al. <sup>[100]</sup> stellten jedoch die Hypothese auf, dass sich das proAVP als Prognosefaktor für septische Patienten nutzen lässt, was wir mit unseren Studienergebnissen nicht bestätigen können.

Ein Nutzen des proAVP im Hinblick auf Diagnostik, Prognose und Therapie für Patienten mit infektiöser Endokarditis ließ sich hier nicht nachweisen.

Interleukin – 1 $\beta$  ist ein Initiator der inflammatorischen Reaktion auf eine Infektion oder ein Trauma. Für das Zytokin konnten im Verlauf der Studie zu den intraoperativen Zeitpunkten und 24 Stunden postoperativ signifikant höhere Werte bei Patienten mit infektiöser Endokarditis dargestellt werden.

Auch Studien von Rawczynska – Englert et al. <sup>[80]</sup>, Watkin et al. <sup>[82]</sup> und Veltrop et al. <sup>[90]</sup> konnten signifikant höhere Werte des IL – 1 $\beta$  nachweisen, wobei diese Werte unabhängig von einer Indikation zu einem herzchirurgischen Eingriff ausfielen.

In der Studie von Rawczynska – Englert et al. wurde eine zusätzliche Kontrollgruppe mit Harnwegsinfektion, aber ohne IE, neben der Kontrollgruppe mit reiner Herzklappenerkrankung angelegt.

Bei den Patienten mit zusätzlicher Harnwegsinfektion konnten ebenfalls erhöhte Interleukin – 1 $\beta$  Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Somit ist der Biomarker für die Diagnose und den Verlauf zwar sensitiv, aber nicht spezifisch.

Interleukin – 10 ist ein Immunmodulator, welcher begrenzend und hemmend auf Abwehrvorgänge des Immunsystems wirkt. Damit schützt er den Organismus davor, sich durch übersteigerte Entzündungsprozesse selbst zu zerstören. Das Profil des Interleukin – 10 zeigte in unserer Studie eine deutliche Zunahme des Markers zum Zeitpunkt des Anschlusses an die HLM. Hier zeigten sich höhere Werte in der Gruppe mit IE.

Diese Tendenz zur erhöhten Freisetzung von IL – 10 während des kardiopulmonalen Bypasses wurde bereits von Tomic et al. <sup>[93]</sup> beschrieben.

In der Studie von Araújo et al. <sup>[78]</sup> konnten im Vergleich der Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne IE gezeigt werden.

Die Entzündungsantwort auf pathogene Reize soll dazu dienen, den Keim vollständig zu beseitigen. Im Rahmen der Entzündung kann es zu Nebenwirkungen kommen, wodurch der eigene Körper geschädigt wird. Das Interleukin – 10 dient als anti – inflammatorisches Zytokin, welches die Immunantwort regulieren kann.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das IL – 10 in der Gruppe der verstorbenen mit IE signifikant höher ausfällt, als in der Gruppe der Überlebenden mit IE. Dies könnte auf eine gravierendere Entzündungsreaktion der verstorbenen Patienten zurückzuführen sein, welche im Verlauf

auch dem Multiorganversagen unterlagen. Das IL – 10 könnte hierbei als Gegenregulator der Entzündungsreaktion gedient haben.

Das bedeutet, dass höhere prä- und postoperative Konzentrationen von IL – 10 mit einer schlechten Prognose für den Patienten assoziiert sind. <sup>[41]</sup>

Interleukin – 18 gilt als pro – inflammatorisches Zytokin und potenziert die Freisetzung von Interferon –  $\gamma$ , welches als Reiz auf einen pathogenen Keim ausgeschüttet wird. In unserer Studie zeigten sich signifikante Unterschiede im Markerprofil zu den intraoperativen Blutentnahme – Zeitpunkten. Höhere Werte zeigten sich in der Gruppe mit IE.

Die Studie von Kinjo et al. <sup>[94]</sup> zeigt die immunmodulatorischen Effekte von IL – 18, vor allem durch Besiedlung des Organismus mit pathogenen Keimen, welche innerhalb von Immunzellen ihre biologische Nische aufweisen. Hierzu zählt vor allem das Mykobakterium Tuberkulosis.

In unserer Studie wies keiner der pathogenen Keime diese immunstimulierende Fähigkeit auf, worauf zu schließen ist, dass die in beiden Studienarmen erhöhten Werte des IL – 18 zum Großteil auf das chirurgische Trauma oder die chronische Entzündungsreaktion zurückzuführen sind.

## **7. Schlussfolgerung**

Die Ergebnisse der REMOVE – Pilot Studie haben gezeigt, dass die Ausschüttung von Zytokinen und vasoaktiven Peptiden beim Einsatz der HLM bei Klappenoperationen mit Endokarditis wesentlich höher ist, verglichen mit Patienten ohne IE. Es ist daher durchaus denkbar, dass diese Botenstoffe mit dem Auftreten von Multiorganversagen und der erhöhten Sterblichkeit ursächlich in Zusammenhang stehen. Eine Studie zur Wirksamkeit der Elimination dieser perioperativ erhöhten Zytokine und Peptide erscheint daher notwendig.

Die Ergebnisse dieser Arbeit haben wesentlich zur Durchführbarkeit der REMOVE Studie beigetragen, die aktuell als prospektiv randomisierte Studie durchgeführt wird und die die Rolle einer Zytokinelimination durch einen Filter an der HLM auf das klinische Ergebnis bei operativer Therapie der IE untersucht.

## 8. Literatur – und Quellenverzeichnis

1. Prendergast, B.D. and P. Tornos, *Surgery for infective endocarditis: who and when?* Circulation, 2010. **121**(9): p. 1141-52.
2. Tleyjeh, I.M., et al., *A systematic review of population-based studies of infective endocarditis*. Chest, 2007. **132**(3): p. 1025-35.
3. Yew, H.S. and D.R. Murdoch, *Global trends in infective endocarditis epidemiology*. Curr Infect Dis Rep, 2012. **14**(4): p. 367-72.
4. Bernardi, M.H., et al., *Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent*. Crit Care, 2016. **20**: p. 96.
5. Aouifi, A., et al., *Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations*. Br J Anaesth, 1999. **83**.
6. Boeken, U., et al., *Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX)*. Cardiovasc Surg, 2000. **8**.
7. Blaustein, M.P., et al., *Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. 2006: Springer Berlin Heidelberg.
8. Davenport, A.P., et al., *Endothelin*. Pharmacol Rev, 2016. **68**(2): p. 357-418.
9. Yeager, M.E., et al., *Activation of the unfolded protein response is associated with pulmonary hypertension*. Pulm Circ, 2012. **2**(2): p. 229-40.
10. Kowalczyk, A., et al., *The Role of Endothelin-1 and Endothelin Receptor Antagonists in Inflammatory Response and Sepsis*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2015. **63**: p. 41-52.
11. Piechota-Polańczyk, A. and A. Gorąca, *Influence of specific endothelin-1 receptor blockers on hemodynamic parameters and antioxidant status of plasma in LPS-induced endotoxemia*. Pharmacological reports : PR, 2012. **64**(6): p. 1434-1441.
12. Pittet, J.F., et al., *Elevated plasma endothelin-1 concentrations are associated with the severity of illness in patients with sepsis*. Ann Surg, 1991. **213**(3): p. 261-4.
13. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet, 1993. **341**(8844): p. 515-8.
14. Meisner, M., *Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma*. 1999. **3**(1): p. 45-50.
15. Meisner, M., *Update on Procalcitonin Measurements*. Ann Lab Med, 2014. **34**(4): p. 263-73.
16. Sponholz, C., et al., *Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature*. Critical Care, 2006. **10**(5): p. R145.
17. Victor, F.C. and A.B. Gottlieb, *TNF-alpha and apoptosis: implications for the pathogenesis and treatment of psoriasis*. J Drugs Dermatol, 2002. **1**(3): p. 264-75.
18. Brynskov, J., et al., *Tumour necrosis factor alpha converting enzyme (TACE) activity in the colonic mucosa of patients with inflammatory bowel disease*. Gut, 2002. **51**(1): p. 37-43.
19. Vassalli, P., *The pathophysiology of tumor necrosis factors*. Annu Rev Immunol, 1992. **10**: p. 411-52.
20. Engel, A., et al., *Kinetics and correlation with body temperature of circulating interleukin-6, interleukin-8, tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in patients with fever and neutropenia*. Infection, 1994. **22**(3): p. 160-4.

21. Watkin, R.W., et al., *Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF- $\alpha$ , IL1 $\beta$ , procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis*. Journal of Infection, 2007. **55**(3): p. 220-225.
22. Fromes, Y., et al., *Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2002. **22**(4): p. 527-533.
23. Dinarello, C.A., *The interleukin-1 family: 10 years of discovery*. Faseb j, 1994. **8**(15): p. 1314-25.
24. van de Veerdonk, F.L., et al., *IL-38 binds to the IL-36 receptor and has biological effects on immune cells similar to IL-36 receptor antagonist*. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2012. **109**(8): p. 3001-3005.
25. Menasché, P., *The systemic factor: the comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery*. The Annals of Thoracic Surgery. **72**(6): p. S2260-S2265.
26. Haeffner-Cavaillon, N., et al., *Induction of interleukin-1 production in patients undergoing cardiopulmonary bypass*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. **98**(6): p. 1100-1106.
27. Qing, M., et al., *Influence of temperature during cardiopulmonary bypass on leukocyte activation, cytokine balance, and post-operative organ damage*. Shock, 2001. **15**(5): p. 372-7.
28. Kishimoto, T., *IL-6: from its discovery to clinical applications*. Int Immunol, 2010. **22**(5): p. 347-52.
29. Jones, S.A., *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*. J Immunol, 2005. **175**(6): p. 3463-8.
30. Said, E.A., et al., *Programmed death-1-induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4<sup>+</sup> T cell activation during HIV infection*. Nat Med, 2010. **16**(4): p. 452-9.
31. Opp, M.R., E.M. Smith, and T.K. Hughes, Jr., *Interleukin-10 (cytokine synthesis inhibitory factor) acts in the central nervous system of rats to reduce sleep*. Journal of Neuroimmunology. **60**(1): p. 165-168.
32. Varma, T.K., et al., *Cellular mechanisms that cause suppressed gamma interferon secretion in endotoxin-tolerant mice*. Infect Immun, 2001. **69**(9): p. 5249-63.
33. Veltrop, M., et al., *Interleukin-10 Regulates the Tissue Factor Activity of Monocytes in an In Vitro Model of Bacterial Endocarditis*. Infect Immun, 2001. **69**(5): p. 3197-202.
34. Braat, H., et al., *A phase I trial with transgenic bacteria expressing interleukin-10 in Crohn's disease*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. **4**(6): p. 754-9.
35. Tabardel, Y., et al., *Corticosteroids increase blood interleukin-10 levels during cardiopulmonary bypass in men*. Surgery, 1996. **119**(1): p. 76-80.
36. Plaza, R., J.L. Rodriguez-Sanchez, and C. Juarez, *Staphylococcal Enterotoxin B In Vivo Modulates both Gamma Interferon Receptor Expression and Ligand-Induced Activation of Signal Transducer and Activator of Transcription 1 in T Cells*. Infect Immun, 2007. **75**(1): p. 306-13.
37. Kyriazopoulou, E., et al., *Macrophage activation-like syndrome: an immunological entity associated with rapid progression to death in sepsis*. BMC Med, 2017. **15**(1): p. 172.
38. Biet, F., C. Loch, and L. Kremer, *Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens*. Journal of Molecular Medicine, 2002. **80**(3): p. 147-162.
39. Edmunds, L.H., Jr., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass*. The Annals of Thoracic Surgery. **66**(5): p. S12-S16.

40. Sablotzki, A., et al., *Different expression of cytokines in survivors and non-survivors from MODS following cardiovascular surgery*. Eur J Med Res, 2003. **8**.
41. Kitamura, K., et al., *The intermediate form of glycine-extended adrenomedullin is the major circulating molecular form in human plasma*. Biochemical and biophysical research communications, 1998. **244**(2): p. 551-555.
42. Meeran, K., et al., *Circulating adrenomedullin does not regulate systemic blood pressure but increases plasma prolactin after intravenous infusion in humans: a pharmacokinetic study*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. **82**(1): p. 95-100.
43. Valenzuela-Sánchez, F., et al., *New role of biomarkers: mid-regional pro-adrenomedullin, the biomarker of organ failure*. Annals of Translational Medicine, 2016. **4**(17).
44. Struck, J., et al., *Identification of an Adrenomedullin precursor fragment in plasma of sepsis patients*. Peptides, 2004. **25**(8): p. 1369-72.
45. Eto, T., *A review of the biological properties and clinical implications of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide (PAMP), hypotensive and vasodilating peptides*. Peptides, 2001. **22**(11): p. 1693-711.
46. Nagata, N., et al., *The Effect of Hypothermic Cardiopulmonary Bypass on Plasma Adrenomedullin in Adult Cardiac Surgical Patients*. Anesthesia & Analgesia, 1997. **84**(6): p. 1193-1197.
47. Miyao, Y., et al., *Increased plasma adrenomedullin levels in patients with acute myocardial infarction in proportion to the clinical severity*. Heart, 1998. **79**(1): p. 39-44.
48. de Bold, A.J., *Atrial natriuretic factor: a hormone produced by the heart*. Science, 1985. **230**(4727): p. 767-70.
49. Kahveci, G., et al., *Prognostic Value of N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Patients With Active Infective Endocarditis*. The American Journal of Cardiology, 2007. **99**(10): p. 1429-1433.
50. Sezai, A., et al., *Low-dose continuous infusion of human atrial natriuretic peptide during and after cardiac surgery*. The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **69**(3): p. 732-738.
51. Katan, M. and M. Christ-Crain, *The stress hormone copeptin: a new prognostic biomarker in acute illness*. Swiss Med Wkly, 2010. **140**: p. w13101.
52. Morgenthaler, N.G., et al., *Copeptin: clinical use of a new biomarker*. Trends Endocrinol Metab, 2008. **19**(2): p. 43-9.
53. Assaad, S., et al., *The potential of serum copeptin as a prognostic marker of mortality in patients with sepsis, severe sepsis, or septic shock*. Egyptian Journal of Obesity, Diabetes and Endocrinology, 2016. **2**(3): p. 131-138.
54. Colson, P.H., et al., *Post cardiac surgery vasoplegia is associated with high preoperative copeptin plasma concentration*. Critical Care, 2011. **15**(5): p. R255.
55. Jochberger, S., et al., *The vasopressin and copeptin response in patients with vasodilatory shock after cardiac surgery: a prospective, controlled study*. Intensive Care Medicine, 2008. **35**(3): p. 489.
56. D., H., *A correction for the effect of tied ranks on the value of the rank difference correlation coefficient*. Educational and Psychological Measurement, 3, 686-690. Educational and Psychological Measurement, 1942. **3**: p. 686-690.
57. Yazici, B. and S. Yolacan, *A comparison of various tests of normality*. Journal of Statistical Computation and Simulation, 2007. **77**(2): p. 175-183.
58. Durack, D.T., A.S. Lukes, and D.K. Bright, *New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings*. Duke Endocarditis Service. Am J Med, 1994. **96**(3): p. 200-9.



59. Lamas, C.C. and S.J. Eykyn, *Suggested modifications to the Duke criteria for the clinical diagnosis of native valve and prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases*. Clin Infect Dis, 1997. **25**(3): p. 713-9.
60. Murdoch, D.R., et al., *Clinical presentation, etiology, and outcome of infective endocarditis in the 21st century: the International Collaboration on Endocarditis-Prospective Cohort Study*. Arch Intern Med, 2009. **169**(5): p. 463-73.
61. Mourvillier, B., et al., *Infective endocarditis in the intensive care unit: clinical spectrum and prognostic factors in 228 consecutive patients*. Intensive Care Med, 2004. **30**(11): p. 2046-52.
62. Fernandez-Hidalgo, N. and P. Tornos Mas, *Epidemiology of infective endocarditis in Spain in the last 20 years*. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2013. **66**(9): p. 728-33.
63. Alter, P., et al., *Usefulness of cytokines interleukin-6 and interleukin-2R concentrations in diagnosing active infective endocarditis involving native valves*. Am J Cardiol, 2002. **89**(12): p. 1400-4.
64. Gelsomino, S., et al., *Emergency surgery for native mitral valve endocarditis: the impact of septic and cardiogenic shock*. Ann Thorac Surg, 2012. **93**(5): p. 1469-76.
65. Werdan, K., et al., *Mechanisms of infective endocarditis: pathogen-host interaction and risk states*. Nat Rev Cardiol, 2014. **11**(1): p. 35-50.
66. Christ-Crain, M. and B. Muller, *Procalcitonin in bacterial infections--hype, hope, more or less?* Swiss Med Wkly, 2005. **135**(31-32): p. 451-60.
67. Moura, L.M., et al., *New cardiovascular biomarkers: clinical implications in patients with valvular heart disease*. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2008. **6**(7): p. 945-54.
68. Nicholls, M.G., et al., *Bioactivity of adrenomedullin and proadrenomedullin N-terminal 20 peptide in man*. Peptides, 2001. **22**(11): p. 1745-52.
69. De Dooy, J., et al., *Endotracheal colonization at birth is associated with a pathogen-dependent pro- and antiinflammatory cytokine response in ventilated preterm infants: a prospective cohort study*. Pediatr Res, 2004. **56**(4): p. 547-52.
70. Kitsis, R.N. and I. Jialal, *Limiting myocardial damage during acute myocardial infarction by inhibiting C-reactive protein*. N Engl J Med, 2006. **355**(5): p. 513-5.
71. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. N Engl J Med, 2003. **348**(2): p. 138-50.
72. Diab, M., et al., *Sizing strategy is a major determinant of postoperative pressure gradients in commonly implanted stented tissue valves*. Eur J Cardiothorac Surg, 2013. **44**(4): p. e289-94.
73. Boyle, E.M., Jr., et al., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(1): p. 277-84.
74. Habib, G., et al., *2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis* The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). European Heart Journal, 2015. **36**(44): p. 3075-3128.
75. Tattevin, P., et al., *Update on blood culture-negative endocarditis*. Med Mal Infect, 2015. **45**(1-2): p. 1-8.
76. Bhalla, V., M.A. Bhalla, and A.S. Maisel, *Evolution of B-type natriuretic peptide in evaluation of intensive care unit shock*. Crit Care Med, 2004. **32**(8): p. 1787-9.
77. K., A.K.F.U.H.F.S., *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Book | Hardcover, 2009. **10**: p. 1234.
78. Araujo, I.R., et al., *Cytokine Signature in Infective Endocarditis*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0133631.

79. McNicholas, S., et al., *Cytokine responses to Staphylococcus aureus bloodstream infection differ between patient cohorts that have different clinical courses of infection*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 580.
80. Rawczynska-Englert, I., T. Hryniewicz, and D. Dzierzanowska, *Evaluation of serum cytokine concentrations in patients with infective endocarditis*. J Heart Valve Dis, 2000. **9**(5): p. 705-9.
81. Jones, A.E., S. Trzeciak, and J.A. Kline, *The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation\**. Crit Care Med, 2009. **37**(5): p. 1649-54.
82. Watkin, R.W., et al., *Pro-inflammatory cytokines IL6, TNF-alpha, IL1beta, procalcitonin, lipopolysaccharide binding protein and C-reactive protein in infective endocarditis*. J Infect, 2007. **55**(3): p. 220-5.
83. de Carvalho, G.C., et al., *Up-regulation of Proinflammatory Genes and Cytokines Induced by S100A8 in CD8+ T Cells in Lichen Planus*. Acta Derm Venereol, 2016. **96**(4): p. 485-9.
84. Kern, W.V., et al., *Circulating tumor necrosis factor alpha (TNF), soluble TNF receptors, and interleukin-6 in human subacute bacterial endocarditis*. Infect Immun, 1993. **61**(12): p. 5413-6.
85. Capo, C., et al., *Upregulation of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 beta in Q fever endocarditis*. Infect Immun, 1996. **64**(5): p. 1638-42.
86. Watkin, R.W., et al., *Role of troponin I in active infective endocarditis*. Am J Cardiol, 2004. **94**(9): p. 1198-9.
87. Delevaux, I., et al., *Can procalcitonin measurement help in differentiating between bacterial infection and other kinds of inflammatory processes?* Ann Rheum Dis, 2003. **62**(4): p. 337-40.
88. Mueller, C., et al., *Procalcitonin and the early diagnosis of infective endocarditis*. Circulation, 2004. **109**(14): p. 1707-10.
89. Lang, S., et al., *Evaluation of PCR in the molecular diagnosis of endocarditis*. J Infect, 2004. **48**(3): p. 269-75.
90. Veltrop, M.H., et al., *Interleukin-10 regulates the tissue factor activity of monocytes in an in vitro model of bacterial endocarditis*. Infect Immun, 2001. **69**(5): p. 3197-202.
91. Bustamante, J., et al., *Cytokine profiles linked to fatal outcome in infective prosthetic valve endocarditis*. Apmis, 2014. **122**(6): p. 526-9.
92. Mold, C. and T.W. Du Clos, *C-reactive protein increases cytokine responses to Streptococcus pneumoniae through interactions with Fc gamma receptors*. J Immunol, 2006. **176**(12): p. 7598-604.
93. Tomic, V., et al., *Transcriptomic and proteomic patterns of systemic inflammation in on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting*. Circulation, 2005. **112**(19): p. 2912-20.
94. Kinjo, Y., et al., *Contribution of IL-18 to Th1 response and host defense against infection by Mycobacterium tuberculosis: a comparative study with IL-12p40*. J Immunol, 2002. **169**(1): p. 323-9.
95. Andaluz-Ojeda, D., et al., *Superior accuracy of mid-regional proadrenomedullin for mortality prediction in sepsis with varying levels of illness severity*. Ann Intensive Care, 2017. **7**(1): p. 15.
96. Christ-Crain, M., et al., *Mid-regional pro-adrenomedullin as a prognostic marker in sepsis: an observational study*. Crit Care, 2005. **9**(6): p. R816-24.
97. Marino, R., et al., *Plasma adrenomedullin is associated with short-term mortality and vasopressor requirement in patients admitted with sepsis*. Crit Care, 2014. **18**(1): p. R34.

98. Hoffmann, U., et al., *Increased plasma levels of NT-proANP and NT-proBNP as markers of cardiac dysfunction in septic patients*. Clin Lab, 2005. **51**(7-8): p. 373-9.
99. Guignant, C., et al., *Assessment of pro-vasopressin and pro-adrenomedullin as predictors of 28-day mortality in septic shock patients*. Intensive Care Med, 2009. **35**(11): p. 1859-67.
100. Palmiere, C. and M. Augsburger, *Copeptin as a diagnostic biomarker for sepsis-related deaths*. Peptides, 2014. **59**: p. 75-8.
101. Costerton, J.W., et al., *Bacterial biofilms in nature and disease*. Annu Rev Microbiol, 1987. **41**: p. 435-64.
102. Straus, D.C., S.J. Mattingly, and T.W. Milligan, *Production of extracellular material by streptococci associated with subacute bacterial endocarditis*. Infect Immun, 1977. **17**(1): p. 148-56.

## **9. Anhang**

### **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben:

Dr. Thomas Lehmann (Biometriker – Zentrum für Klinische Studien): statistisch-biometrische Beratung

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Köln, 26.03.2019

Raphael Tasar

## Lebenslauf Raphael Taşar

---

Schwadorfer Kreuz 32; 53332  
Bornheim | 017636330022 | raphaeltasar@mail.de

## ÜBERSICHT

---

<b>Name</b>	Raphael Taşar
<b>Geburtsdatum</b>	29.06.1990
<b>Familienstand</b>	ledig
<b>Beruf</b>	Doktorand am Universitätsklinikum Jena

## FACHKENNTNISSE

---

### Sprachen

• Deutsch	Muttersprache
• Englisch	Fließend
• Spanisch	Fortgeschrittene Kenntnisse
• Französisch	Fortgeschrittene Kenntnisse
• Türkisch	Fortgeschrittene Kenntnisse
• Russisch	Muttersprache
• Philippinisch (Tagalog)	Fortgeschrittene Kenntnisse

### Software

- Microsoft Office Word
- Microsoft Excel
- Microsoft OneNote
- Microsoft PowerPoint
- EndNote X8
- IBM SPSS Statistics 24

## ERFAHRUNGEN

---

<b>02/ 2014</b>	Famulant, Herzchirurgie Universitätsklinikum Jena
<b>03/ 2014</b>	Famulant Allgemeine-, Viszeral- & Transplantationschirurgie Universitätsklinikum Köln
<b>07 - 08/ 2014</b>	
<b>08/ 2015</b>	Famulant Innere Medizin – Diabetologie St. Antonius Krankenhaus Köln – Bayenthal
<b>10 - 11/ 2015</b>	Famulant Allgemeinmedizin Hausarztpraxis Dr. med. Leo Balzer
<b>03/ 2017</b>	Praktikant Herzchirurgie Universitätsklinikum Jena
<b>05–09/ 2018</b>	Famulant Psychiatrie Ambulante Praxis Dr. med. Boris Petrischenko Tertial Herzchirurgie Universitätsklinikum Jena
<b>09-12/ 2018</b>	Tertial Psychiatrie und Psychosomatik Universitätsklinik Berlin Charité

## AUSBILDUNG

---

<b>1996 – 1999</b>	Vorschulreife, <i>Grundschule Rodenkirchen</i>
<b>2000 - 2009</b>	Fachhochschulreife ( Abitur ), Gymnasium Rodenkirchen
<b>2009 – 2010</b>	Zivildienst, <i>Herzchirurgie Universitätsklinikum Köln</i>
<b>2009 – 2010</b>	Zivildienst, <i>Herzchirurgie Universitätsklinikum Köln</i>
<b>2009 – 2011</b>	Betreuung Down-Syndrom Erkrankter, <i>Diakonie Michaelshoven</i>
<b>2010</b>	Vorseminster - Kurs Medizin, <i>IFBM Köln</i>
<b>2010 – 2011</b>	Studium Chemie & Physik, <i>Heinrich – Heine Universität Düsseldorf</i>
<b>2011 – 2013</b>	Studium der Humanmedizin, <i>Yeditepe University Istanbul</i>
<b>2013</b>	Studium der Humanmedizin, <i>Georg-August-Universität Göttingen</i>
<b>2014 – 2019</b>	Studium der Humanmedizin, <i>Friedrich – Schiller Universität Jena</i>

## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen und herzlichen Dank meinem Doktorvater, Prof. Dr. med. Torsten Doenst und meinem Betreuer Dr. med. Mahmoud Diab ausrichten. Die hervorragende Betreuung und die wertvollen Hinweise während der Anfertigung der Arbeit ermöglichten es mir einen wichtigen wissenschaftlichen Beitrag zu publizieren.

Ferner möchte ich mich ebenfalls bei Herr Dr. Thomas Lehmann für die biometrische Betreuung bedanken.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung während des Studiums und im Laufe meiner Karriere. Sie haben mir jeden Schritt ermöglicht, den ich im Laufe meines Lebens gemacht habe. Vom Ersten bis zu diesem.